Le 6 septembre 2018 • Volume 44-9

RMTC

RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

INFECTIONS RESPIRATOIRES

Étude de cohortes

Cas de coqueluche chez les enfants, Québec 2015 — 214

Surveillance

Éclosions de grippe dans les hôpitaux ontariens, 2012 à 2016 — 227

Orientation

Résumé de la mise à jour du CCNI sur les vaccins contre le zona — 249

Communication rapide

Nouvelles recommandations pour la prophylaxie post-exposition contre la rougeole — 256

Agence de la santé publique du Canada | Public Health Agency of Canada

Canada

RMTC

RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

Le *Relevé des maladies transmissibles au Canada* (RMTC) est un journal scientifique bilingue révisé par les pairs et en accès libre en ligne publié par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Il fournit de l'information opportune et pratique sur les maladies infectieuses aux cliniciens, aux professionnels de la santé publique et aux responsables des politiques qui éclaire les politiques, le développement des programmes et les pratiques.

Le comité de rédaction du RMTC est composé des membres situés au Canada, aux États-Unis, en Union européenne et en Australie. Les membres du conseil sont des experts reconnus dans le monde entier et actifs dans les domaines des maladies infectieuses, de la santé publique et de la recherche clinique. Ils se rencontrent quatre fois par année et fournissent des avis et des conseils à la rédactrice scientifique en chef du RMTC.

Bureau de la rédaction

Rédactrice scientifique en chef

Patricia Huston, M.D., M.S.P.

I/Gestionnaire de la rédaction

Annie Fleurant-Ceelen

Wendy Patterson

I/Responsable de la production

Jacob Amar

Assistant à la rédaction

Laura Rojas Higuera

Membre du comité de rédaction du RMTC

Heather Deehan, infirmière autorisée, B. Sc, MHSc
Centre du vaccin, Division des approvisionnements UNICEF
Copenhagen, Danemark

Michel Deilgat, C.D., M.D., M.A.P., CCPE
Centre des maladies infectieuses d'origine alimentaire, environnementale et zoonotique
Agence de la santé publique du Canada

Jacqueline J Gindler, M.D.
Centre de prévention et de contrôle des maladies
Atlanta, États-Unis

Judy Greig, R.N., B. Sc., M. Sc.
Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire
Agence de la santé publique du Canada

Richard Heller, B.M. B.C., M.D., FRCP
Universités de Manchester, Royaume-Uni et Newcastle, Australie

Rahul Jain, M.D., CCMF, MScCH
Department of Family and Community Medicine (département de médecine familiale et communautaire)
l'Université de Toronto et le Sunnybrook Health Sciences Centre

Caroline Quach, M.D., M. Sc, FRCPC, FSHEA
Microbiologiste-infectiologue pédiatrique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine et Université de Montréal

Ryan Regier, B.A., MBSI
Bureau du conseiller scientifique principal
Agence de la santé publique du Canada

Rob Stirling, M.D., M. Sc., MHSc., FRCPC
Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses
Agence de la santé publique du Canada

Photo courtoisie

Cette photo de Shutterstock montre une mère prenant la température de son enfant malade pour montrer que les nourrissons de moins de six mois sont les plus à risque d'une maladie grave découlant d'une infection par la coqueluche (https://www.shutterstock.com/image-photo/mother-checking-thermometer-holding-her-ill-684469132?src=UdElmKIDtQJABo_ZW_-7IA-1-24).

Contactez-le bureau de la rédaction

phac.ccdr-rmtc.aspc@canada.ca
613-301-9930

ISSN 1719-3109 / Cat. HP3-1F-PDF / Pub. 180148

RMTC
RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

INFECTIONS RESPIRATOIRES

TABLE DES MATIÈRES

ÉTUDE DE COHORTES

Caractéristiques cliniques des cas pédiatriques de coqueluche au Québec, 2015 à 2017 214
M Desjardins, D Iachimov, S Mousseau, P Doyon-Plourde, N Brousseau, F Rallu, C Quach

Les résultats équivoques de la détection par PCR de *Bordetella pertussis* chez les enfants devraient-ils être signalés aux autorités de la santé publique? 221
M Desjardins, S Mousseau, P Doyon-Plourde, N Brousseau, D Iachimov, F Rallu, C Quach

INFOGRAPHIE

La coqueluche demeure dangereuse pour les nourrisons 220

SURVEILLANCE

Éclosions de grippe dans les hôpitaux ontariens, 2012 à 2016 227
M Murti, M Whelan, L Friedman, J Savic, J Johnstone, D Sider, B Warshawsky

Surveillance de l'innocuité des vaccins au Canada : déclarations au SCSESSI, 2013 à 2016 233
N Ahmadipour, K Watkins, M Fréchette, C Coulby, H Anyoti, K Johnson
SCSESSI : Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation

SÉRIE DE CAS

Cas de fièvre par morsure de rat sur l'île de Vancouver, 2010 à 2016 243
BN Hryciw, CP Wright, K Tan

DÉCLARATION DU COMITÉ CONSULTATIF

Résumé de la mise à jour du CCNI sur les vaccins contre le zona 249
R Warrington, S Ismail au nom du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)

COMMUNICATION RAPIDE

Nouvelles recommandations du CCNI en matière de prophylaxie post-exposition contre la rougeole 256
MC Tunis, MI Salvadori, V Dubey, O Baclic au nom du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)

ÉTUDE DE COHORTES

Caractéristiques cliniques des cas pédiatriques de coqueluche au Québec, 2015 à 2017

M Desjardins[1,4], D Iachimov[2], S Mousseau[3], P Doyon-Plourde[1,4], N Brousseau[5], F Rallu[6], C Quach[1,4,6,7,8*]

Résumé

Contexte : L'introduction du vaccin anticoquelucheux acellulaire pourrait avoir modifié les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la coqueluche chez les enfants canadiens.

Objectif : Décrire les données démographiques, les manifestations clinique et les issues cliniques chez les enfants et les adolescents atteints de coqueluche s'étant présentés dans un hôpital de soins tertiaires.

Méthodologie : Étude de cohorte rétrospective menée chez des patients consécutifs examinés au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ) et soumis à une recherche par amplification en chaîne par polymérase (polymerase chain reaction [PCR]) multiplex en temps réel pour les bactéries *Bordetella pertussis* ou *B. parapertussis* entre juin 2015 et mars 2017. Les données démographiques, les manifestations cliniques et les issues ont été décrites pour les résultats positifs. L'échelle modifiée de Preziosi a servi à évaluer la gravité de la maladie; une forme grave de la maladie correspond à un score de sept et plus.

Résultats : La distribution par âge des 144 patients dont les résultats de PCR étaient positifs et qui ont été reçus en consultation au CHUSJ s'établissait comme suit : moins de trois mois (n = 25/144, 17,4 %), de quatre mois à neuf ans (n = 63/144, 43,8 %) et de dix à 18 ans (n = 56/144, 38,9 %). Les symptômes les plus courants comprenaient la toux paroxystique (70,1 %), la toux émétisante (47,2 %) et la rhinorrhée (33,3 %). Chez les nourrissons de moins de trois mois, plus de 84,0 % des cas consistaient en une coqueluche grave (92,0 % ont nécessité une hospitalisation et 28,0 % ont été admis aux soins intensifs). Chez les enfants de quatre mois à neuf ans, 22,2 % étaient atteints d'une coqueluche grave et 11,1 % ont été hospitalisés. Seulement deux (3,6 %) enfants de plus de dix ans présentaient une forme grave de la maladie.

Conclusion : La coqueluche touche encore des enfants de tous âges au Québec. Chez les enfants plus âgés, la maladie est plus souvent bénigne. Chez les nourrissons qui ne bénéficient pas encore de la protection complète offerte par la vaccination, la maladie est souvent grave, en particulier chez ceux de moins de trois mois. Ces données probantes viennent appuyer la mise en œuvre d'un programme de vaccination contre la coqueluche chez les femmes enceintes.

Affiliations

[1] Microbiologie médicale et infectiologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec)

[2] Centre de recherche, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec)

[3] Service d'urgence pédiatrique, Département de pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec)

[4] Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal (Québec)

[5] Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec, Québec (Québec)

[6] Département de microbiologie médicale, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec)

[7] Prévention et contrôle des infections, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec)

[8] Présidente, Comité consultatif national de l'immunisation

***Correspondance :** c.quach@umontreal.ca

Citation proposée : Desjardins M, Iachimov D, Mousseau S, Doyon-Plourde P, Brousseau N, Rallu F, Quach C. Caractéristiques cliniques des cas pédiatriques de coqueluche au Québec, 2015 à 2017. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2018;44(9):214-20. https://doi.org/10.14745/ccdr.v44i09a01f

Mots-clés : coqueluche, pédiatrie, symptômes, issues, Québec

Introduction

La coqueluche est une infection des voies respiratoires causée par les bactéries *Bordetella pertussis* et *B. parapertussis*. Les patients qui en sont atteints peuvent manifester un large éventail de symptômes en fonction de l'âge, de l'état vaccinal et des co-infections, ce qui complique souvent le diagnostic (1,2).

La coqueluche est une maladie évitable par la vaccination. La vaccination contre la coqueluche avec vaccin entier, dont l'introduction au Canada remonte à 1943, a entraîné une baisse significative de l'incidence de la maladie (3). Le vaccin entier a été remplacé par un vaccin acellulaire à la fin des années 1990 afin de réduire l'incidence des événements indésirables suivant l'immunisation.

De nos jours, le vaccin contenant la valence coquelucheuse est administré à l'âge de deux, quatre, six et dix-huit mois, suivi d'un rappel entre quatre et six ans. Au Québec, le programme de vaccination acellulaire universel a été lancé en 1998, entraînant

un effet notable sur l'incidence de la coqueluche (4-6). En 2016, malgré une couverture vaccinale de l'ordre de 97,3 % des enfants à un an (7), l'incidence de la coqueluche chez les moins de 18 ans s'élevait encore à 60 cas par 100 000 enfants (8).

Il a été démontré que l'immunité et la protection que confère le vaccin acellulaire diminuent rapidement (9), ce qui pourrait avoir modifié les manifestations cliniques de la coqueluche chez les enfants. Les jeunes bébés sont particulièrement vulnérables à la coqueluche, car les nourrissons de moins de trois mois n'ont reçu qu'une seule dose du vaccin anticoquelucheux, ce qui ne procure qu'une protection partielle (6,10,11). Pour remédier à cette situation, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a évalué les données probantes relatives à la vaccination des femmes enceintes et a déterminé qu'il s'agissait d'un moyen de prévention hautement efficace contre la coqueluche chez les nourrissons (12-14). En 2018, le CCNI a recommandé l'immunisation des femmes enceintes contre la coqueluche (15), soulignant qu'une telle mesure pourrait mener à une réduction de 90 % des cas de coqueluche chez les nourrissons nés de mères vaccinées (16).

Les dernières études en milieu hospitalier décrivant les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la coqueluche chez les enfants canadiens ont été menées entre 1991 et 2004 (17,18); par conséquent, le fardeau actuel de la maladie chez les enfants au Canada n'est pas connu.

L'objectif de la présente étude consistait à décrire les manifestations cliniques et les issues chez les enfants ayant contracté la coqueluche et qui ont été évalués entre juin 2015 et mars 2017 au Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine (CHUSJ). Cet hôpital est situé à Montréal (Québec) et il s'agit du seul hôpital autonome pour enfants de la province du Québec, avec près de 80 000 consultations au service d'urgence par année (19).

Méthodologie

Méthodologie de l'étude

Il s'agissait d'une étude d'observation rétrospective de cohorte menée chez des patients consécutifs évalués au CHUSJ pour un cas soupçonné de coqueluche. Les enfants présentant un cas soupçonné de coqueluche provenaient de la circonscription hospitalière et ont été évalués pour la plupart par le service d'urgence. Certains enfants ont été évalués pour la coqueluche durant leur hospitalisation. Tous les enfants ont été soumis à un test d'amplification en chaîne par polymérase (polymerase chain reaction [PCR]) multiplex de bactéries (*B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. holmesii*, *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydophila pneumoniae*). Depuis 2015, tous les cas soupçonnés de coqueluche observés au CHUSJ sont testés à l'aide du PCR multiplex.

Les cas ayant obtenu un résultat positif pour *B. pertussis* ou *B. parapertussis* entre juin 2015 et mars 2017 ont été identifiés dans le système d'information du laboratoire et les données cliniques ont été extraites au moyen d'un examen manuel des dossiers. Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique du CHUSJ.

Population de l'étude

L'étude a inclus des patients consécutifs âgés de zéro à 17 ans dont le test de PCR multiplex s'est révélé positif (valeur du cycle seuil, ou cycle threshold [Ct], inférieure à 36) pour *B. pertussis* ou *B. parapertussis*, et dont les données cliniques et de laboratoire étaient accessibles dans le système d'information du laboratoire de microbiologie du CHUSJ entre juin 2015 et mars 2017. Comme la bactérie *B. parapertussis* peut causer une maladie semblable à la coqueluche et que le vaccin actuel contre *B. pertussis* pourrait offrir une protection croisée contre *B. parapertussis* (20), les patients dont les PCR ont révélé la présence de *B. parapertussis* ont été inclus dans l'étude. Les patients affichant des résultats de PCR équivoques (Ct de 36 à 39,9) ont également été retenus pour l'étude, puisqu'ils sont actuellement considérés comme des cas de coqueluche par les autorités de santé publique du Québec lorsqu'ils présentent des symptômes compatibles à cette infection (6). Les patients ayant obtenu un résultat positif pour *B. holmesii* n'ont pas été retenus, car l'espèce *Bordetella* peut entraîner une maladie significativement différente (1). Les patients âgés d'au moins 18 ans ainsi que les patients qui n'ont pas été reçus en consultation clinique au CHUSJ (p. ex. des échantillons reçus d'autres hôpitaux) ont été exclus.

Collecte et analyse des données

En plus de l'analyse des données de laboratoire, un examen manuel des dossiers médicaux électroniques a été effectué (à l'aide de Chartmaxx; Quest Diagnostics, Secaucus, État du New Jersey, États-Unis [É-U]), au moyen des fiches d'observation normalisées pour recueillir de l'information sur 1) les manifestations cliniques (à l'aide de l'évaluation des infirmières de triage et des notes cliniques des médecins le jour où la PCR a été demandée), 2) les résultats de l'investigation et 3) les issues cliniques (hospitalisation, durée du séjour, traitement aux macrolides, admission aux soins intensifs ou décès). La collecte de données a été effectuée par deux membres de l'équipe de recherche (MD, DI) et 10 % des dossiers ont été analysés par les deux chercheurs afin d'évaluer la concordance inter-évaluateurs (établie à l'aide d'un test statistique kappa). Les patients ont été divisés en trois groupes d'âge, comme il a été suggéré au cours de la table ronde Global Pertussis Initiative tenue en février 2011 (21) : trois mois ou moins; de quatre mois à neuf ans; et de dix à dix-huit ans. Les nombres absolus et les proportions ont été utilisés pour analyser les données démographiques, les manifestations cliniques et les issues cliniques. Un écart interquartile (EIQ) a servi à évaluer la dispersion statistique des variables continues. L'échelle modifiée de Preziosi (ÉMP) (22) a été utilisée pour déterminer la gravité de la maladie. Un score supérieur ou égal à sept sur l'ÉMP correspond à une forme grave de coqueluche. Le tableur Microsoft Excel 2016 (Redmond, État de Washington, É-U) a été utilisé pour calculer les proportions et l'EIQ. Les analyses statistiques étaient descriptives (23,24).

Résultats

Parmi les 1 526 tests de PCR multiplex effectués entre le 11 juin 2015 et le 31 mars 2017, 173 patients ont affiché un résultat positif ou équivoque pour *B. pertussis* ou *B. parapertussis* (taux de positivité de 11,3 %). Vingt-neuf patients

ont été exclus : deux d'entre eux étaient âgés de plus de 18 ans et 27 n'ont pas été reçus en consultation clinique au CHUSJ.

Données démographiques

Un total de 144 patients a été soumis à une analyse : 133 cas de *B. pertussis* (109 résultats positifs, 24 résultats équivoques); et 11 cas de *B. parapertussis* (sept résultats positifs, quatre résultats équivoques) (**tableau 1**). Les patients ont été regroupés pour l'analyse, en raison du petit nombre de patients ayant obtenu un résultat positif pour *B. parapertussis* et parce que ces deux bactéries provoquent des syndromes respiratoires semblables.

Tableau 1 : Caractéristiques des enfants atteints d'une coqueluche confirmée par PCR

Caractéristiques	Groupes d'âge, n (%)			
	0 à 3 mois	4 mois à 9 ans	10 à 18 ans	Total
Résultat de laboratoire	25 (17,4)	63 (43,8)	56 (38,9)	144 (100,0)
Positif pour *B. pertussis*	19 (76,0)	45 (71,4)	45 (80,4)	109 (75,7)
Positif pour *B. parapertussis*	1 (4,0)	5 (7,9)	1 (1,8)	7 (4,9)
Équivoque pour *B. pertussis*	5 (20,0)	9 (14,3)	10 (17,9)	24 (16,7)
Équivoque pour *B. parapertussis*	0 (0,0)	4 (6,3)	0 (0,0)	4 (2,8)
Sexe féminin	14 (56,0)	33 (52,4)	35 (62,5)	82 (56,9)
Antécédents médicaux				
Asthme	0 (0,0)	11 (17,5)	11 (19,6)	22 (15,3)
Vaccination à jour	22 (88,0)	42 (66,7)	48 (85,7)	112 (77,8)
Prématurité	4 (16,0)	4 (6,3)	1 (1,8)	9 (6,3)

Abréviations : *B., Bordetella*; n, nombre; PCR, amplification en chaîne par polymérase (polymerase chain reaction)

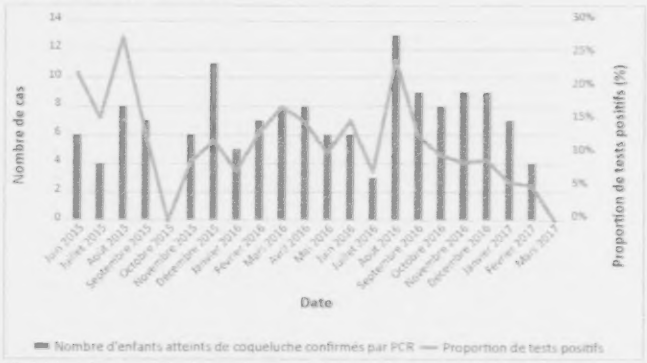
Parmi les 144 enfants, 25 (17,4 %) avaient moins de trois mois, 63 (43,8 %) étaient âgés de quatre mois à neuf ans et 56 (38,9 %) avaient entre 10 et 18 ans. La proportion de tests positifs augmentait avec l'âge, pour atteindre un pic de 35 à 45 % chez les adolescents de 10 à 15 ans (**figure 1**).

Figure 1 : Distribution par âge des patients ayant des résultats de PCR positifs pour la coqueluche (n = 144)

Abréviation : PCR, amplification en chaîne par polymérase (polymerase chain reaction)

La coqueluche était déclarée tout au long de l'année (**figure 2**).

Figure 2 : Distribution des patients ayant des résultats de PCR positifs pour la coqueluche pendant la période de l'étude (n = 144)



Abréviation : PCR, amplification en chaîne par polymérase (polymerase chain reaction)

Manifestations cliniques

Les symptômes les plus courants comprenaient la toux paroxystique (70,1 %), la toux émétisante (47,2 %) et la rhinorrhée (33,3 %) (**tableau 2**). Des 100 radiographies pulmonaires effectuées (69,4 % de tous les cas), seulement huit indiquaient la présence d'une pneumonie. Les 25 enfants de moins de trois mois étaient les plus gravement atteints par la coqueluche, avec un score médian de 12 à l'ÉMP (EIQ : 9-15). En tout, 84,0 % des enfants de moins de trois mois présentaient une forme grave de la maladie. Les 10 cas d'apnée, 75,0 % (n = 15/20) des cas de cyanose, 76,9 % (n = 10/13) des cas de tirage et 45 % (n = 9/20) des cas de chant du coq appartenaient à ce groupe d'âge. Les enfants âgés de quatre mois à neuf ans étaient aussi nettement touchés : 22,2 % présentaient une forme grave de la coqueluche. À titre comparatif, seulement deux (3,6 %) enfants de plus de 10 ans présentaient une coqueluche grave. La concordance inter-évaluateurs établie à l'aide d'une analyse statistique kappa s'élevait à 0,86, ce qui démontre la bonne validité du processus de collecte de données.

Tableau 2 : Manifestations cliniques et examens paracliniques des enfants atteints d'une coqueluche confirmée par PCR

Caractéristiques	Groupes d'âge, n (%)[a]			
	0 à 3 mois n = 25	4 mois à 9 ans n = 63	10 à 18 ans n = 56	Total n = 144
Manifestations cliniques				
Toux paroxystique	20 (80,0)	47 (74,6)	34 (60,7)	101 (70,1)
Chant du coq	9 (36,0)	7 (11,1)	4 (7,1)	20 (13,9)
Toux émétisante	10 (40,0)	32 (50,8)	26 (46,4)	68 (47,2)
Cyanose	15 (60,0)	4 (6,3)	1 (1,8)	20 (13,9)
Tirage	10 (40,0)	3 (4,8)	0 (0,0)	13 (9,0)
Fièvre	2 (8,0)	10 (15,9)	4 (7,1)	16 (11,1)
Rhinorrhée	14 (56,0)	20 (31,8)	14 (25,0)	48 (33,3)

Tableau 2 (suite) : **Manifestations cliniques et examens paracliniques des enfants atteints d'une coqueluche confirmée par PCR**

Caractéristiques	Groupes d'âge, n (%)[a]			
	0 à 3 mois n = 25	4 mois à 9 ans n = 63	10 à 18 ans n = 56	Total n = 144
Manifestations clinique (suite)				
Auscultation pulmonaire anormale	8 (32,0)	8 (12,7)	2 (3,6)	18 (12,5)
Apnée	10 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (6,9)
Otite	2 (8,0)	6 (9,5)	2 (3,6)	10 (6,9)
Pharyngite	2 (8,0)	2 (3,2)	7 (12,5)	11 (7,6)
Hémorragie sous-conjonctivale	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,7)
Convulsions	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ÉMP				
Moyenne	11,8	4,7	3,3	5,4
Médiane	12	5	3	5
– EIQ 25–75	9,0-15,0	3,0-6,0	2,0-5,0	3,0-7,0
Cas graves (ÉMP ≥ 7)	21 (84,0)	12 (22,2)	2 (3,6)	37 (25,7)
Examens paracliniques				
Détection d'agents viraux par PCR multiplex	13 (52,0)	6 (9,5)	5 (8,9)	24 (16,7)
– Virus respiratoire détecté[b]	5 (38,5)	2 (33,3)	1 (20,0)	8 (33,3)
Formule sanguine complète effectuée	21 (84,0)	10 (15,9)	3 (5,4)	34 (23,6)
– Lymphocytose[b]	10 (47,7)	3 (30,0)	0 (0,0)	13 (38,2)
Radiographie pulmonaire effectuée	20 (80,0)	43 (68,3)	37 (66,1)	100 (69,4)
– Pneumonie décelée[b]	0 (0,0)	6 (14,0)	2 (5,4)	8 (8,0)

Abréviations : EIQ, écart interquartile; ÉMP, échelle modifiée de Preziosi; n, nombre; ≥, supérieur ou égal à

[a] Tous les résultats sont donnés en fonction de n (%), exception faite de la moyenne ÉMP, de la médiane ÉMP (et EIQ)

[b] Ces pourcentages ont été calculés en fonction du nombre d'essais respectifs effectués

Issues cliniques

En tout, 20,8 % des patients ont été hospitalisés (**tableau 3**). Les bébés de moins de trois mois présentaient le risque d'hospitalisation le plus élevé (92 %), en plus d'une proportion importante nécessitant une admission aux soins intensifs (28 %). À titre de comparaison, seulement 11 % des enfants âgés de quatre mois à neuf ans ont été hospitalisés et aucun des enfants plus âgés. La majorité des patients (75,2 %) ont reçu un traitement aux macrolides. Aucun décès n'a été recensé.

Tableau 3 : Issues cliniques des enfants atteints d'une coqueluche confirmée par PCR

Issues cliniques	Groupes d'âge n (%)[a]			
	0 à 3 mois n=25	4 mois à 9 ans n=63	10 à 18 ans n=56	Total n=144
Hospitalisation	23 (92,0)	7 (11,1)	0 (0,0)	30 (20,8)
Durée du séjour				
Moyenne, jours	11,0	3,0	0,0	9,1
Médiane	8	3	0	5
– EIQ 25–75	3,0-14,0	2,0-4,0	0,0	3,0-12,0
Soins intensifs	7 (28,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (4,9)
Décès	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Traitement aux macrolides	18 (72,0)	46 (73,0)	45 (80,4)	109 (75,7)

Abréviations : EIQ, écart interquartile; n, nombre

[a] Tous les résultats sont donnés en fonction de n (%), exception faite de la durée du séjour qui correspond à une moyenne (en jour) et à une médiane avec EIQ

Discussion

Cette étude dresse un bref portrait des manifestations et des issues cliniques des patients atteints de coqueluche qui se sont présentés dans un hôpital de soins pédiatriques tertiaires. Malgré l'adoption d'un programme universel d'immunisation contre la coqueluche au Québec, les bébés de moins de trois mois contractent encore la coqueluche. La plupart d'entre eux ont été atteints d'une forme grave de la maladie (84 %) et ont dû être hospitalisés (92 %), notamment à l'unité de soins intensifs (28 %), pour une durée médiane de huit jours, ce qui est comparable aux études antérieures (10,18,21,25–31). La maladie était plus bénigne chez les enfants plus âgés, comme le démontrent les scores à l'ÉMP et les taux d'hospitalisation moins élevés. Seul un petit nombre de patients de 10 ans et plus avait contracté une coqueluche grave, aucun nécessitant une hospitalisation, ce qui donne à penser que les enfants plus âgés, tout comme les adultes, sont moins gravement touchés par cette infection (25,32).

De façon générale, les symptômes évocateurs de la coqueluche, comme la toux paroxystique, le chant du coq et la toux émétisante, ont été observés chez une grande proportion d'enfants de tous âges, mais moins souvent que ce qui avait été déclaré précédemment (25,29,31). Par exemple, lors d'études antérieures menées auprès d'enfants de neuf ans ou moins, la toux paroxystique, le chant du coq et la toux émétisante étaient signalés dans une proportion de 89 à 93 % (toux), de 69 à 92 % (chant du coq) et de 48 à 60 % (toux émétisante) des enfants. En revanche, dans notre étude, ces symptômes étaient présents chez 76 % (toux), 25 % (chant du coq) et 48 % (toux émétisante) des enfants du même âge. Ces variations pourraient être en partie attribuables à une atténuation de la maladie suivant l'immunisation, mais ils pourraient également être causés par une sensibilité plus élevée de la PCR par rapport à la culture, ce

qui permet une détection des cas moins symptomatiques (33). Il a précédemment été démontré que l'immunité et la protection que confère le vaccin acellulaire diminuent rapidement (9), ce qui pourrait expliquer la proportion élevée de résultats positifs chez les enfants de 10 à 15 ans (25-40 %).

Cette étude propose une description des cas de coqueluche chez les enfants au Québec. Il y a plusieurs limites dont il faut tenir compte. Premièrement, cette étude se limitait à un seul centre; néanmoins, les 144 cas analysés dans l'étude représentaient environ 12,4 % de tous les cas de coqueluche chez les moins de 18 ans diagnostiqués dans la province du Québec pendant la période étudiée (8). Deuxièmement, il existait un risque lié au biais d'information, notamment une mauvaise classification possible de l'état vaccinal, un risque intrinsèque associé à l'examen des dossiers. Nous avons essayé de minimiser le risque grâce à une concordance élevée entre les évaluateurs. Troisièmement, notre analyse a uniquement porté sur les patients qui ont consulté un médecin en milieu hospitalier, ce qui pourrait se traduire par une surestimation de la gravité de la maladie. Cependant, ce biais est probablement non significatif pour les nourrissons de moins de trois mois, puisque les cas de coqueluche déclarés dans ce groupe d'âge consultent habituellement les services d'urgence et sont hospitalisés (34). Pour terminer, la période étudiée a compris le sommet d'un cycle épidémique de quatre ans (2016), ce qui est susceptible d'occasionner une légère surestimation de l'incidence de la coqueluche.

Pour ce qui est des prochaines étapes et de la recherche à venir, cette étude pourrait constituer un point de référence pour une évaluation future des répercussions de la vaccination des femmes enceintes sur le fardeau de la coqueluche chez les jeunes enfants.

Conclusion

La coqueluche touche encore des enfants de tous âges au Québec. Chez les enfants plus âgés, la maladie est souvent plus bénigne. Chez les nourrissons qui ne bénéficient pas encore de la protection complète offerte par la vaccination, la maladie est souvent grave, en particulier chez ceux de moins de trois mois. Ces données probantes viennent appuyer davantage la mise en œuvre d'un programme de vaccination contre la coqueluche chez les femmes enceintes et fournissent une base de référence pour évaluer les effets de ce programme.

Déclaration des auteurs

M. D.[1] – conceptualisation, méthodologie, validation, enquête, organisation des données, rédaction de l'ébauche initiale, révision et édition de la version définitive
D. I.[1] – conceptualisation, méthodologie, validation, analyse formelle, enquête, organisation des données, rédaction de l'ébauche initiale, révision et édition de la version définitive
S. M. – méthodologie, révision et édition de la version définitive
P. D. P. – analyse formelle, révision et édition de la version définitive
N. B. – méthodologie, révision et édition de la version définitive
F. R. – enquête, ressources, révision et édition de la version définitive
C. Q. – conceptualisation, méthodologie, révision et édition de la version définitive, supervision, obtention des fonds

[1] M. D. et D. I. ont contribué en parts égales au travail.

Conflit d'intérêts

Aucun.

Financement

La Dre Quach a reçu un soutien salarial externe (FRQ-S merit, subvention no 252775). Ces travaux de recherche ont été rendus possibles par le Centre de recherche du CHU Sainte-Justine (fonds de démarrage de C. Quach).

Références

1. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th Edition. Elsevier, 2014.
2. Gabutti G, Azzari C, Bonanni P, Prato R, Tozzi AE, Zanetti A, Zuccotti G. Pertussis. Hum Vaccin Immunother 2015;11(1):108–17. https://doi.org/10.4161/hv.34364. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25483523?dopt=Abstract)
3. Health and Welfare Canada. National Advisory Committee on Immunization. A Guide to Immunization for Canadians. Dixon JMS, editor. Ottawa ON: Supply and Services Canada; 1980.
4. Smith T, Rotondo J, Desai S, Deehan H. Surveillance de la coqueluche au Canada : tendances jusqu'à 2012. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2014 Fév;40(3):21–30. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29769879?dopt=Abstract)
5. Douville-Fradet M, Amini R. Épidémiologie descriptive des maladies à déclaration obligatoire évitables par la vaccination au Québec, 2011-2013. Québec, Canada: Insitut National de Santé Publique; 2016.
6. Brousseau N, Judd L, Marcoux-Huard C, Landry M. Guide d'intervention - La coqueluche, mise à jour octobre 2016. Québec, Canada: MSSS; 2016. www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2198_maladies_evitables_vaccination_declaration_obligatoire.pdf
7. Kiely M, Boulianne N, Ouakki M, Audet D, Gariépy MC, Guay M, De Serres G, Dubé E. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2016. Québec, Canada: INSPQ; 2017. www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2341_enquete_couverture_vaccinale_enfants_2016.pdf
8. Ministère de la santé et des services sociaux du Québec. Vigie et surveillance des maladies à déclaration obligatoire d'origine infectieuse Québec: MSSS; 2017. http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2017/17-268-05W.pdf
9. Schwartz KL, Kwong JC, Deeks SL, Campitelli MA, Jamieson FB, Marchand-Austin A, Stukel TA, Rosella L, Daneman N, Bolotin S, Drews SJ, Rilkoff H, Crowcroft NS. Effectiveness of pertussis vaccination and duration of immunity. CMAJ 2016 Nov;188(16):E399–406. https://doi.org/10.1503/cmaj.160193. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5088088/)

10. Heininger U, Weibel D, Richard JL. Prospective nationwide surveillance of hospitalizations due to pertussis in children, 2006-2010. Pediatr Infect Dis J 2014 Feb;33(2):147–51. https://doi.org/10.1097/01.inf.0000435503.44620.74. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24413406?dopt=Abstract)

11. Hviid A, Stellfeld M, Andersen PH, Wohlfahrt J, Melbye M. Impact of routine vaccination with a pertussis toxoid vaccine in Denmark. Vaccine 2004 Sep;22(27-28):3530–4. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.03.046. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15315832?dopt=Abstract)

12. Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. Am J Obstet Gynecol 2011 Apr;204(4):334.e1–5. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.11.024. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21272845?dopt=Abstract)

13. Abu Raya B, Srugo I, Kessel A, Peterman M, Bader D, Gonen R, Bamberger E. The effect of timing of maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy on newborn pertussis antibody levels - a prospective study. Vaccine 2014 Oct;32(44):5787–93. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.08.038. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25173476?dopt=Abstract)

14. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. Pediatrics 2017 May;139(5):e20164091. https://doi.org/10.1542/peds.2016-4091. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28557752?dopt=Abstract)

15. Comité consultatif national de l'immunisation. Mise à jour sur l'immunisation durant la grossesse avec le vaccin combiné anti-Tétanos, et à dose réduite contre la diphtérie et la coqueluche acellulaire (dcaT). Canada: Agence de la santé publique du Canada; 2018. www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/update-immunization-pregnancy-tdap-vaccine.html

16. Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ). Avis sur la pertinence de mettre en place la vaccination contre la coqueluche chez toutes les femmes enceintes au Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2016. www.inspq.qc.ca/publications/2089

17. Halperin SA, Wang EE, Law B, Mills E, Morris R, Déry P, Lebel M, MacDonald N, Jadavji T, Vaudry W, Scheifele D, Delage G, Duclos P. Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991-1997: report of the Immunization Monitoring Program--Active (IMPACT). Clin Infect Dis 1999 Jun;28(6):1238–43. https://doi.org/10.1086/514792. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10451159?dopt=Abstract)

18. Bettinger JA, Halperin SA, De Serres G, Scheifele DW, Tam T. The effect of changing from whole-cell to acellular pertussis vaccine on the epidemiology of hospitalized children with pertussis in Canada. Pediatr Infect Dis J 2007 Jan;26(1):31–5. https://doi.org/10.1097/01.inf.0000247055.81541.04. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17195702?dopt=Abstract)

19. Direction des communications du CHU Sainte-Justine. Rapport annuel CHU Sainte-Justine 2016-2017. Montréal: CHU Sainte-Justine; 2017. www.chusj.org/CORPO/files/3c/3cb7bfb5-02e6-4629-866e-5f9f3a815566.pdf

20. Liko J, Robison SG, Cieslak PR. Do Pertussis Vaccines Protect Against Bordetella parapertussis? Clin Infect Dis 2017 Jun;64(12):1795–7. https://doi.org/10.1093/cid/cix221 PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28369240?dopt=Abstract)

21. Cherry JD, Tan T, Wirsing von König CH, Forsyth KD, Thisyakorn U, Greenberg D, Johnson D, Marchant C, Plotkin S. Clinical definitions of pertussis: Summary of a Global Pertussis Initiative roundtable meeting, February 2011. Clin Infect Dis 2012 Jun;54(12):1756–64. https://doi.org/10.1093/cid/cis302. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431797?dopt=Abstract)

22. Gill CJ, Mwananyanda L, MacLeod W, Kwenda G, Mwale M, Williams AL, Siazeele K, Yang Z, Mwansa J, Thea DM. Incidence of Severe and Nonsevere Pertussis Among HIV-Exposed and -Unexposed Zambian Infants Through 14 Weeks of Age: Results From the Southern Africa Mother Infant Pertussis Study (SAMIPS), a Longitudinal Birth Cohort Study. Clin Infect Dis 2016 Dec;63(suppl 4):S154–64. https://doi.org/10.1093/cid/ciw526. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27838668?dopt=Abstract)

23. Omer SB, Kazi AM, Bednarczyk RA, Allen KE, Quinn CP, Aziz F, Sial K, Phadke VK, Tondella ML, Williams MM, Orenstein WA, Ali SA. Epidemiology of Pertussis Among Young Pakistani Infants: A Community-Based Prospective Surveillance Study. Clin Infect Dis 2016 Dec;63 suppl 4:S148–53. https://doi.org/10.1093/cid/ciw561. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27838667?dopt=Abstract)

24. Soofie N, Nunes MC, Kgagudi P, van Niekerk N, Makgobo T, Agosti Y, Hwinya C, Pathirana J, Madhi SA. The Burden of Pertussis Hospitalization in HIV-Exposed and HIV-Unexposed South African Infants. Clin Infect Dis 2016 Dec;63 suppl 4:S165–73. https://doi.org/10.1093/cid/ciw545. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27838669?dopt=Abstract)

25. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. Clin Microbiol Rev 2016 Jul;29(3):449–86. https://doi.org/10.1128/CMR.00083-15. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27029594?dopt=Abstract)

26. Del Valle-Mendoza J, Casabona-Oré V, Petrozzi-Helasvuo V, Cornejo-Tapia A, Weilg P, Pons MJ, Cieza-Mora E, Bazán-Mayra J, Cornejo-Pacherres H, Ruiz J. Bordetella pertussis diagnosis in children under five years of age in the Regional Hospital of Cajamarca, Northern Peru. J Infect Dev Ctries 2015 Nov;9(11):1180–5. https://doi.org/10.3855/jidc.6803. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26623626?dopt=Abstract)

27. Masseria C, Martin CK, Krishnarajah G, Becker LK, Buikema A, Tan TQ. Incidence and Burden of Pertussis Among Infants Less Than 1 Year of Age. Pediatr Infect Dis J 2017 Mar;36(3):e54–61. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001440. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27902648?dopt=Abstract)

28. Kaczmarek MC, Ware RS, McEniery JA, Coulthard MG, Lambert SB. Epidemiology of pertussis-related paediatric intensive care unit (ICU) admissions in Australia, 1997-2013: an observational study. BMJ Open 2016 Apr;6(4):e010386. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010386. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27053270?dopt=Abstract)

29. Carlsson RM, von Segebaden K, Bergstrom J, Kling AM, Nilsson L. Surveillance of infant pertussis in Sweden 1998-2012; severity of disease in relation to the national vaccination

programme. Euro Surveill 2015 Feb;20(6):21032. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2015.20.6.21032. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25695476?dopt=Abstract)

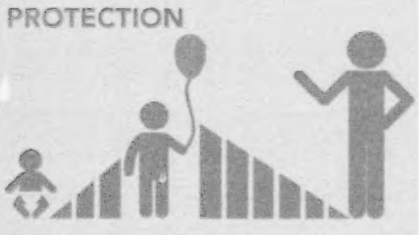
30. Cortese MM, Baughman AL, Zhang R, Srivastava PU, Wallace GS. Pertussis hospitalizations among infants in the United States, 1993 to 2004. Pediatrics 2008 Mar;121(3):484–92. https://doi.org/10.1542/peds.2007-1393. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18310196?dopt=Abstract)
31. Gentile A, Romanin VS, Juárez MV, Lución MF, Marques ML, Mistchenko AS. Epidemiology of Bordetella pertussis in a children's hospital. Arch Argent Pediatr 2014 Feb;112(1):26–32. https://doi.org/10.1590/S0325-00752014000100006. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24566778?dopt=Abstract)
32. Kline JM, Lewis WD, Smith EA, Tracy LR, Moerschel SK. Pertussis: a reemerging infection. Am Fam Physician 2013 Oct;88(8):507–14. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24364571?dopt=Abstract)
33. Kaczmarek MC, Ware RS, Lambert SB. The contribution of PCR testing to influenza and pertussis notifications in Australia. Epidemiol Infect 2016 Jan;144(2):306–14. https://doi.org/10.1017/S0950268815001004. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26112983?dopt=Abstract)
34. Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination on Pertussis Severity in Infants. Clin Infect Dis 2017 Jan;64(1):9–14. https://doi.org/10.1093/cid/ciw633. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27624956?dopt=Abstract)

RMTC
INFOGRAPHIE

LA COQUELUCHE DEMEURE DANGEREUSE POUR LES NOURRISSONS

L'immunité conférée par le vaccin contre la coqueluche diminue avec le temps

La coqueluche est une infection des voies respiratoires qu'on peut prévenir par la vaccination.



Toutefois, il faut plusieurs injections pour qu'une protection complète soit conférée. Cette protection s'atténue avec le temps.

Les nourrissons sont les plus à risque

Les nourrissons de moins de trois mois n'ont reçu qu'une seule dose du vaccin.

Les nourrissons sont plus sévèrement atteints

Une étude récente suggère que les nourrissons de moins de trois mois qui sont infectés par la coqueluche développent une maladie sévère. Parmi ceux-ci[1]:

- 92% ont dû être hospitalisés
- 28% ont été admis aux soins intensifs

Pour prévenir l'infection

Assurez-vous de vous tenir votre vaccination et celle de famille à jour[2]:

1. CALENDRIER DE VACCINATION SYSTÉMATIQUE POUR LES ENFANTS ET LES NOURRISSONS
- À 2, 4, 6,12-23 mois et 4-6 ans

2. DOSE DE RAPPEL À L'ADOLESCENCE
- À 14-16 ans

3. DOSE DE RAPPEL À L'ÂGE ADULTE

4. À CHAQUE GROSSESSE
- Des anticorps protecteurs sont transférés au foetus
- Optimalement entre 27-32 semaines

[1]Desjardins M, Ischimov D, Mousseau S, Doyon-Plourde P, Brousseau N, Ralfu F, Ouzch C. Caractéristiques cliniques des cas de coqueluche chez les enfants, Québec 2015-2017. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2018;44(6):190-195.
[2]Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Vaccin contre la coqueluche Partie 4 - Agents d'immunisation active. Mars 2018. Ottawa : Agence de la santé publique du Canada. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-15-vaccin-contre-coqueluche.html

Citation proposée : La coqueluche demeure dangereuse pour les nourrissons. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2018;44(9):220.

Les résultats équivoques de la détection par PCR de *Bordetella pertussis* chez les enfants devraient-ils être signalés aux autorités de la santé publique?

M Desjardins[1,3], S Mousseau[2], P Doyon-Plourde[3,4], N Brousseau[5], D Iachimov[4], F Rallu[3,6], C Quach[3,4,6,7]*

Résumé

Introduction : L'amplification en chaîne par polymérase (polymerase chain reaction [PCR]) en temps réel est la méthode privilégiée pour la détection de la coqueluche. Au Québec, les résultats positifs et équivoques doivent être signalés aux autorités de la santé publique; par contre, ce n'est pas le cas en Ontario.

Objectif : Établir l'importance clinique des résultats équivoques comparativement aux résultats positifs chez les enfants avec suspicion clinique de coqueluche.

Méthodologie : Étude de cohorte rétrospective de patients consécutifs vus au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine à Montréal (Québec) chez qui une coqueluche était suspectée et ayant fait l'objet d'analyse par PCR multiplex bactérienne (notamment pour *Bordetella pertussis*) entre 2015 et 2017. Les dossiers médicaux ont été examinés à l'aide d'un formulaire normalisé. Des analyses univariées (test T de Student et test du chi carré) et des analyses multivariées par régression logistique ont été utilisées pour comparer les cas de résultats positifs et équivoques.

Résultats : Des 1 526 analyses par PCR multiplex réalisées, 109 étaient positives et 24 étaient équivoques. Les deux groupes étaient semblables quant aux données démographiques et aux évaluations de la gravité de la maladie, mais les patients du groupe dont les résultats étaient équivoques étaient moins nombreux à présenter une toux paroxystique (33,3 % c. 79,8 %; rapport de cotes [RC] ajusté : 0,11; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,04-0,29) et un chant du coq (0 % c. 18,3 %; $p < 0,001$), leur numération lymphocytaire était inférieure (6,6 c. 11,9 x 10^9/L; $p = 0,008$), ils étaient plus susceptibles de recevoir un diagnostic de co-infection virale (16,7 % c. 3,7 %; RC ajusté : 5,62; IC à 95 % : 1,17-27,54) et moins susceptibles de recevoir un macrolide (25 % c. 89 %; RC ajusté : 0,04; IC à 95 % : 0,01-0,11). La durée moyenne du séjour des patients admis ayant obtenu des résultats équivoques était plus courte (3,3 c. 12,2 jours; $p = 0,001$).

Conclusion : Malgré des similitudes quant à la gravité de la maladie, les manifestations cliniques chez les enfants avec suspicion clinique de coqueluche ayant obtenu des résultats équivoques à la PCR était significativement différent de celui observé chez les enfants ayant obtenu des résultats positifs. Dans un contexte où les ressources de santé publique sont limitées, ce constat peut orienter la décision concernant la nécessité de signaler ou non les résultats équivoques aux autorités de la santé publique.

Affiliations

[1] Microbiologie médicale et infectiologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec)

[2] Service d'urgence pédiatrique, Département de pédiatrie, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec)

[3] Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal (Québec)

[4] Centre de recherche, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec)

[5] Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec, Québec (Québec)

[6] Département de microbiologie médicale, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec)

[7] Prévention et contrôle des infections, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec)

***Correspondance :** c.quach@umontreal.ca

Citation proposée : Desjardins M, Mousseau S, Doyon-Plourde P, Brousseau N, Iachimov D, Rallu F, Quach C. Les résultats équivoques de la détection par PCR de *Bordetella pertussis* chez les enfants devraient-ils être signalés aux autorités de la santé publique? Relevé des maladies transmissibles au Canada 2018;44(9):221-6. https://doi.org/10.14745/ccdr.v44i09a02f

Mots-clés : coqueluche, pédiatrie, dépistage, résultats équivoques

Introduction

La coqueluche est une maladie très contagieuse causée par *Bordetella pertussis*. Malgré la vaccination universelle, la coqueluche représente toujours un fardeau important pour la santé publique au Canada, en particulier chez les enfants de moins de 15 ans (1). Certains groupes, comme les nourrissons, présentent un risque accru d'atteinte grave. Par conséquent, les cas de coqueluche sont signalés aux autorités de la santé publique dans les 48 heures suivant le diagnostic aux fins de surveillance épidémiologique et de prise en charge des contacts (2).

Le diagnostic clinique de la coqueluche représente un défi en raison du large éventail de symptômes observés (3). La culture nasopharyngienne et l'amplification en chaîne par polymérase (polymerase chain reaction [PCR]) constituent deux méthodes de confirmation en laboratoire acceptées (4); cependant, compte tenu de sa sensibilité accrue, la PCR est devenue la méthode diagnostique privilégiée pour la coqueluche dans la plupart des provinces et territoires (2,5).

Le Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ), un hôpital pédiatrique de soins tertiaires de Montréal, utilise la PCR en temps réel basée sur l'*IS481* pour le diagnostic de *B. pertussis*. La PCR est considérée comme positive lorsque la valeur du cycle seuil (cycle threshold [Ct]) est inférieure à 36 et équivoque quand elle est de 36 à 39,9. Actuellement, au Québec, les laboratoires signalent les résultats équivoques aux autorités de la santé publique. Ces cas font l'objet d'investigations, notamment la recherche des contacts, et sont interprétés en fonction des caractéristiques cliniques (symptômes correspondant à la coqueluche) et des données épidémiologiques (antécédents de contact) (2). Par contre, en raison des questions soulevées sur la portée des résultats équivoques (5), Santé publique Ontario a décidé que ces résultats n'avaient pas à être déclarés (6). Notre étude visait à établir la portée clinique d'un résultat équivoque à la PCR, comparativement à un résultat positif, chez les enfants avec suspicion clinique de coqueluche qui ont fait l'objet d'une évaluation.

Méthodologie

Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude d'observation rétrospective de cohorte menée auprès de patients consécutifs vus au CHUSJ en raison d'une coqueluche présumée et qui ont fait l'objet d'une PCR multiplex bactérienne (*B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. holmesii*, *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydophila pneumoniae*) entre juin 2015 et mars 2017. Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique du CHUSJ.

Participants de l'étude

L'ensemble de la cohorte était composé de participants de 17 ans ou moins dont un résultat à la PCR multiplex bactérienne figurait dans le système d'information de laboratoire de microbiologie. Les patients ayant obtenu un résultat positif ou équivoque à la PCR pour *B. pertussis* ont été inclus dans notre cohorte, sans égard à l'endroit où l'analyse avait été commandée (urgence, service d'hospitalisation, clinique, unité de soins intensifs pédiatriques ou unité néonatale de soins intensifs). Les patients qui n'ont pas été évalués par un médecin du CHUSJ le jour où l'analyse a été effectuée ont été exclus, puisque les données concernant les manifestations cliniques (symptômes et signes) n'étaient pas disponibles.

Collecte de données

Deux membres de l'équipe de recherche (MD, DI) ont effectué un examen manuel des dossiers médicaux électroniques à l'aide de Chartmaxx (Quest Diagnostics, Secaucus, New Jersey, États-Unis [É.-U.]) pour tous les patients inclus dans la cohorte. Les données ont été extraites à l'aide d'un formulaire d'exposé de cas normalisé. Les deux chercheurs ont examiné dix pour cent des dossiers afin d'évaluer la concordance inter-évaluateurs à l'aide du test de concordance kappa. Les données recueillies comprenaient les caractéristiques démographiques, les antécédents médicaux, l'état vaccinal, les manifestations cliniques ainsi que la gravité et les issues de la maladie. Lorsqu'ils n'étaient pas consignés dans le dossier, les signes et symptômes spécifiques ainsi que les antécédents médicaux étaient considérés comme absents. La gravité de la maladie était établie à l'aide de deux scores de gravité : l'échelle de Preziosi modifiée (*Modified Preziosi Scale* [MPS]) et l'indice de gravité respiratoire (*Respiratory Severity Score* [RSS]). La MPS a été utilisée pour mesurer la gravité de la coqueluche chez les patients pédiatriques. Une maladie grave est définie par un résultat à l'échelle MPS supérieur à six (7). L'indice RSS permet d'évaluer la gravité des infections respiratoires chez les patients pédiatriques. Il a été utilisé pour distinguer les infections des voies respiratoires supérieures et inférieures et corrèle avec la nécessité d'hospitaliser le patient (8). Comme ces deux scores mesurent différentes aspects des infections respiratoires, nous avons comparé les deux groupes de patients à l'aide des deux scores.

Analyse des données

Les analyses univariées, utilisant le test du chi carré et le test T de Student selon le cas, ont d'abord été réalisées pour comparer les caractéristiques des patients ayant obtenu un résultat équivoque (par rapport à ceux ayant obtenu un résultat positif). Les variables statistiquement significatives dans l'analyse univariée, celles qui étaient considérées comme d'éventuelles variables de confusion ou qui avaient une incidence sur le critère d'information d'Akaike adapté au modèle, ont été incluses dans le modèle de régression logistique multivariable (rapports de cotes [RC] et intervalles de confiance [IC] à 95 %). Toutes les valeurs *p* étaient bilatérales et considérées comme significatives à moins de 0,05 (logiciel SPSS, version 24, IBM Analytics, Armonk, New York, É-U et R, version 3.4.3).

Résultats

Au total, 1 526 analyses par PCR multiplex bactériennes consécutives dont les résultats étaient disponibles, réalisées au CHUSJ entre le 11 juin 2015 et le 31 mars 2017, ont été extraites

du système d'information de laboratoire. Parmi ces analyses, 109 patients ont obtenu un résultat positif pour *B. pertussis* et 24, un résultat équivoque. Les deux groupes étaient semblables quant aux données démographiques (âge, sexe) et aux antécédents médicaux (antécédents d'asthme, prématurité), à l'exception d'un taux de vaccination inférieur chez les patients ayant obtenu un résultat positif à la PCR (**tableau 1**). La proportion de patients ayant des antécédents de contact avec un cas de coqueluche était également similaire.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et antécédents médicaux des patients

Caractéristiques	Résultat positif à la PCR n = 109 (%)[a]	Résultat équivoque à la PCR n = 24 (%)[a]	Valeur *p*	RC (IC à 95 %)
Âge, moyen (É.-T.)	6,65 (5,35)	6,26 (5,23)	0,75	S.O.
Sexe masculin	45 (41,3)	11 (45,8)	0,68	1,20 (0,49-2,93)
Vaccination à jour	79 (72,5)	22 (91,7)	0,046	4,18 (1,13-27,0)[b]
Asthme	16 (14,7)	7 (29,2)	0,09	2,39 (0,82-6,56)
Prématurité	5 (4,6)	3 (12,5)	0,14	2,97 (0,57-13,08)
Immunodépression	0 (0,0)	0 (0,0)	S.O.	S.O.
Contact avec un cas de coqueluche	18 (16,5)	3 (12,5)	0,63	0,72 (0,16-2,39)
Emplacement du patient				
Urgence	89 (81,7)	16 (66,7)	0,10[c]	0,44 (0,17-1,23)[c]
Service d'hospitalisation	14 (12,8)	7 (29,2)	-	-
Clinique	5 (4,6)	1 (4,2)	-	-
UNSI	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
USIP	1 (0,9)	0 (0,0)	-	-
Spécialité du médecin prescripteur				
Pédiatrie d'urgence	55 (50,5)	8 (33,3)	0,13[d]	0,49 (0,19-1,21)[d]
Pédiatrie	43 (39,4)	12 (50,0)	-	-
Infectiologie	5 (4,6)	3 (12,5)	-	-
Médecine familiale	6 (5,5)	0 (0,0)	-	-
Autre spécialité	0 (0,0)	1 (4,2)	-	-

Abréviations : É.-T., écart-type; IC, intervalle de confiance; PCR, polymerase chain reaction ou amplification en chaîne par polymérase; RC, rapport de cotes; S.O., sans objet; UNSI, unité néonatale de soins intensifs; USIP, unité de soins intensifs pédiatriques; « - », inclus dans le calcul au-dessus

[a] À l'exception de l'âge, qui est indiqué sous forme de moyenne et d'écart-type

[b] Résultats statistiquement significatifs ($p < 0,05$)

[c] Urgence par rapport aux autres lieux

[d] Pédiatrie d'urgence par rapport aux autres spécialités

Les signes et symptômes observés lors des investigations menées en laboratoire et en radiologie (paracliniques) sont présentés dans le **tableau 2**. Lors de la comparaison des deux groupes, aucune différence n'a été observée pour ce qui est de la fièvre, de la rhinorrhée, de la toux, de la toux émétisante, des anomalies à l'auscultation, de la respiration sifflante, de l'otite moyenne aiguë et de la pharyngite. Les scores à la MPS étaient également similaires dans les deux groupes. Toutefois, les patients du groupe ayant obtenu des résultats positifs à la PCR étaient significativement plus nombreux à présenter une toux paroxystique, un chant du coq et une lymphocytose et moins nombreux à présenter une rhinorrhée et un tirage que

Tableau 2 : Manifestations cliniques et investigations

Présentation	Résultats positifs à la PCR n = 109 (%)[a]	Résultats équivoques à la PCR n = 24 (%)[a]	Valeur *p*	RC brut (IC à 95 %)	RC ajusté (IC à 95 %)
Manifestations clinique					
Fièvre	10 (9,2)	5 (20,8)	0,10	2,61 (0,74-8,25)	2,30 (0,62-7,57)[d]
Rhinorrhée	31 (28,4)	12 (50,0)	0,04[b]	2,52 (1,02-6,26)[b]	2,53 (1,01-6,42)[b,e]
Apnée confirmée	10 (9,2)	0 (0,0)	0,12	S.O.	S.O.
Durée de la toux, jours (É.-T.)[c]	15,5 (14,2)	16,3 (67,9)	0,82	S.O.	S.O.
Toux émétisante	55 (50,5)	8 (33,3)	0,13	0,49 (0,19-1,21)	0,49 (0,19-1,21)[e]
Toux paroxystique	87 (79,8)	8 (33,3)	< 0,001[b]	0,13 (0,05-0,32)[b]	0,11 (0,04-0,29)[b,e]
Chant du coq	20 (18,3)	0 (0,0)	< 0,001[b]	S.O.	S.O.
Anomalies à l'auscultation	12 (11,0)	5 (20,8)	0,19	2,13 (0,62-6,49)	2,18 (0,60-7,19)[e]
Respiration sifflante	2 (1,8)	2 (8,3)	0,09	4,86 (0,56-42,34)	3,38 (0,36-31,52)[f]
Tirage (tout type)	6 (5,5)	6 (25,0)	0,003[b]	5,72 (1,62-20,29)[b]	5,61 (1,55-20,76)[b,g]
Otite moyenne aiguë	5 (4,6)	3 (12,5)	0,14	2,97 (0,57-13,08)	1,72 (0,26-8,92)[h]
Pharyngite	9 (8,3)	1 (4,2)	0,49	0,48 (0,02-2,76)	0,50 (0,03-2,91)[e]
Cyanose	15 (13,8)	4 (16,7)	0,71	1,25 (0,33-3,90)	0,69 (0,13-3,16)[f]
Score de gravité					
Échelle MPS, moyenne	5,7	4,8	0,31	S.O.	S.O.
Échelle MPS, atteinte grave	30 (27,5)	6 (25,0)	0,80	0,88 (0,30-2,32)	0,40 (0,06-1,86)[i]
Indice RSS, moyenne	0,5	1,3	0,07	S.O.	S.O.
Investigations					
Détection d'agents viraux par PCR multiplex	14 (12,8)	8 (33,3)	0,01	3,39 (1,19-9,33)	3,03 (0,82-11,35)[f]
Autre virus détecté	4 (3,7)	4 (16,7)	0,02	5,25 (1,16-23,92)[b]	5,62 (1,17-27,54)[b,e]
Lymphocytes (x 10^9/L), moyenne (É.-T.)	11,9 (10,9)	6,6 (2,8)	0,008[b]	S.O.	S.O.
Pneumonie visible à la radiographie	5 (4,6)	2 (8,3)	0,46	1,89 (0,26-9,41)	3,34 (0,41-22,40)[j]

Abréviations : É.-T., écart-type; IC , intervalle de confiance; MPS, Modified Preziosi Scale ou échelle de Preziosi modifiée; PCR, polymerase chain reaction ou amplification en chaîne par polymérase; RC, rapport de cotes; RSS, Respiratory Severity Score ou indice de gravité respiratoire; S.O., sans objet; < , inférieur à

[a] Tous les résultats sont indiqués sous forme de n (%), à l'exception de la durée de la toux (jours) et du nombre de lymphocytes, qui sont indiqués sous forme de moyenne avec écart-type, et des scores de gravité à l'échelle MPS et à l'indice RSS, qui sont indiqués sous forme de moyenne

[b] Résultats statistiquement significatifs ($p < 0,05$)

[c] Trois données manquantes dans chaque groupe

[d] Ajusté en fonction du groupe d'âge et de tout autre virus détecté

[e] Ajusté en fonction de l'âge

[f] Ajusté en fonction de l'âge et de l'emplacement du patient

[g] Ajusté en fonction de la vaccination à jour

[h] Ajusté en fonction de l'âge et de tout autre virus détecté

[i] Ajusté en fonction de l'âge, de tout autre virus détecté et de l'emplacement du patient

[j] Ajusté en fonction de l'âge et de la vaccination à jour

les patients du groupe ayant obtenu des résultats équivoques à la PCR. De plus, aucune apnée n'a été signalée dans le dernier groupe. Enfin, les patients ayant obtenu des résultats équivoques à la PCR avaient tendance à faire plus souvent l'objet de tests de détection d'agents pathogènes viraux par PCR multiplex (RC ajusté : 3,03 (0,82-11,35), avec une grande proportion d'infections virales confirmées (16,7 % c. 3,7 %; RC ajusté : 5,62; IC à 95 % : 1,17-27,54).

Le **tableau 3** présente les issues cliniques des patients. Il convient de noter que les patients du groupe ayant obtenu des résultats équivoques à la PCR étaient moins susceptibles de se faire prescrire un macrolide (RC ajusté : 0,04; IC à 95 % : 0,01 à 0,11), après ajustement en fonction de l'âge et de la présence de pneumonie à la radiographie. En fait, seulement 25 % des cas équivoques ont été traités pour la coqueluche, même si la durée de leurs symptômes était comparable à celle observée chez les patients du groupe ayant obtenu des résultats positifs à la PCR. De plus, malgré une proportion similaire d'hospitalisations dans les deux groupes, les patients ayant obtenu des résultats équivoques à la PCR étaient hospitalisés moins longtemps (3,3 c. 12,2 jours, $p = 0,001$) et n'ont pas eu besoin d'être admis aux soins intensifs.

Tableau 3 : Issues cliniques des patients

Issues cliniques	Résultats positifs à la PCR n = 109 (%)[a]	Résultats équivoques à la PCR n = 24 (%)[a]	Valeur *p*	RC brut (IC à 95 %)	RC ajusté (IC à 95 %)
Traitement par l'amoxicilline	0 (0,0)	4 (16,7)	< 0,001[b]	S.O.	S.O.
Traitement par un macrolide	97 (90,0)	6 (25,0)	< 0,001[b]	0,04 (0,01-0,12)[a]	0,04 (0,01-0,11)[c]
Hospitalisation	20 (18,3)	7 (29,2)	0,24	1,81 (0,63-4,83)	4,63 (0,75-47,96)[d]
Durée moyenne du séjour (É.-T.)	12,2 (10,2)	3,3 (1,0)	0,001[b]	S.O.	S.O.
Séjour à l'USI	7 (6,4)	0 (0,0)	0,20	S.O.	S.O.
Décès	0 (0,0)	0 (0,0)	S.O.	S.O.	S.O.
Deuxième consultation	21 (19,3)	4 (16,7)	0,73	0,82 (0,22-2,45)	0,81 (0,22-2,45)[c]

Abréviations : É.-T., écart-type; IC, intervalle de confiance; RC, rapport de cotes; S.O., sans objet; USI, unité de soins intensifs; <, inférieur à
[a] À l'exception de la durée du séjour, qui est indiqué sous forme de moyenne avec écart-type
[b] Résultats statistiquement significatifs ($p < 0,05$)
[c] Ajusté en fonction de l'âge et de la présence de pneumonie à la radiographie
[d] Ajusté en fonction de l'âge

Discussion

Au CHUSJ, entre juin 2015 et mars 2017, les scores à la MPS et à l'indice RSS ont indiqué que les enfants ayant obtenu des résultats positifs ou équivoques au dépistage par PCR de *B. pertussis* présentaient certaines similitudes en ce qui concerne la gravité de la maladie. Toutefois, il existait de nombreuses différences importantes quant aux manifestations cliniques, aux résultats d'examens paracliniques et aux issues cliniques des patients entre les deux groupes. En fait, les patients du groupe ayant obtenu des résultats positifs à la PCR présentaient des symptômes caractéristiques de la coqueluche, comme l'apnée, la toux paroxystique, la toux émétisante et le chant du coq. La grande majorité des cas positifs ont été traités par un macrolide. Par contraste, les patients du groupe ayant obtenu des résultats équivoques présentaient plus souvent des symptômes non spécifiques d'infection des voies respiratoires supérieures, comme la rhinorrhée, la fièvre, un tirage et une respiration sifflante. De plus, la majorité des patients ayant obtenu des résultats équivoques n'ont pas été traités par un macrolide, ce qui laisse penser que le traitement contre la coqueluche n'était pas indiqué, selon le médecin traitant.

En utilisant la base de données des maladies à déclaration obligatoire de l'Ontario, Bolotin et ses collègues (5) avaient aussi déjà comparé les patients ayant obtenu des résultats positifs ou équivoques à la PCR. Ils avaient déclaré que les patients ayant obtenu un résultat équivoque à la PCR étaient moins susceptibles d'être hospitalisés que les patients ayant obtenu un résultat positif, même si les deux groupes présentaient un tableau clinique similaire. Dans le cadre de notre étude, les deux groupes se sont avérés significativement différents pour ce qui est des manifestations clinique et des issues, possiblement parce que notre population était composée d'enfants, lesquels sont souvent plus gravement touchés par la coqueluche que les adultes. DeVincenzo et ses collègues (9) ont également évalué le lien entre la valeur Ct à la PCR et la gravité de la coqueluche. Ils ont démontré que les valeurs Ct étaient significativement corrélées avec la durée de l'hospitalisation et la lymphocytose (9). Nos résultats suivent la même tendance.

D'un point de vue analytique, de nombreux facteurs peuvent expliquer les différences relevées entre les patients ayant obtenu un résultat équivoque et ceux ayant obtenu un résultat positif. La cible de la PCR pour le diagnostic de *B. pertussis*, l'*IS481*, est présente au nombre de 50 à 200 copies/cellule bactérienne. On a déjà démontré qu'une valeur Ct supérieur à 35 à la PCR pouvait représenter la détection de moins d'une bactérie par échantillon (10). La portée d'un résultat positif tardif demeure donc incertaine. D'une part, un résultat équivoque peut indiquer une véritable coqueluche avec une faible charge bactérienne, ce qui a pu être constaté dans le contexte d'une maladie durant plus de trois semaines, d'une vaccination antérieure, d'une immunité partielle ou de l'utilisation récente d'antibiotiques (2). Dans le cadre de notre étude, la durée des symptômes était semblable dans les deux groupes, ce qui rend peu probable l'hypothèse d'une maladie prolongée. Des échantillons de mauvaise qualité peuvent également produire des résultats équivoques. D'autre part, les résultats équivoques peuvent être causés par une colonisation transitoire où *B. pertussis* n'est pas lié au syndrome clinique. Waters et ses collègues ont décrit une éclosion de coqueluche atypique survenue à Toronto en 2005 et 2006. Parmi les 189 cas de coqueluche, définis par une valeur Ct à la PCR inférieure à 40, seuls 42 % correspondaient à la définition clinique de la coqueluche et jusqu'à un tiers des patients avaient un résultat positif à l'égard d'un autre agent pathogène. La valeur Ct moyenne pour ces cas était de 38,41, ce qui a évoqué l'idée que ces cas pouvaient représenter une colonisation transitoire (11). Par conséquent, Papenburg et Fontela ont postulé un lien entre les valeurs Ct élevées et la présence de co-infections par des agents pathogènes respiratoires (12). Dans le cadre de notre étude, malgré le fait que la PCR multiplex virale ait été effectuée chez un nombre relativement faible de patients dans les deux groupes, les

co-infections virales étaient quatre fois plus probables chez les patients ayant obtenu des résultats équivoques à la PCR.

Cette vaste étude rétrospective visait à évaluer des cas consécutifs d'enfants ayant fait l'objet d'une PCR multiplex bactérienne en raison de symptômes respiratoires sur une période de 22 mois dans un hôpital de soins tertiaires de Montréal. L'une des limites de notre étude était le recours à un examen manuel des dossiers pour la collecte de données, comprenant des notes manuscrites qui auraient pu être interprétées différemment par les chercheurs. Cependant, 10 % des dossiers ont été examinés par deux membres de l'équipe et la concordance inter-évaluateurs était forte (coefficient kappa = 0,86) (13). Une autre limite réside dans le fait qu'il s'agit d'une étude uni-centrique; les patients qui ont fait l'objet d'investigations au CHUSJ ont pu aller en consultation dans n'importe quel autre établissement pour y obtenir un traitement dans les jours suivant leur visite – ces données seraient impossible à recueillir. Toutefois, notre série de cas décrit 12,5 % de tous les cas de coqueluche signalés au Québec pendant la période de l'étude (14).

Conclusion

Malgré des similitudes quant à la gravité de la maladie, les manifestations cliniques chez les enfants avec suspicion clinique de coqueluche et ayant obtenu des résultats équivoques à la PCR était significativement différent de celui observé chez les enfants ayant obtenu des résultats positifs. Dans un contexte où les ressources de santé publique sont limitées, ce constat peut orienter la décision concernant la nécessité de signaler ou non les résultats équivoques aux autorités de la santé publique.

Déclaration des auteurs

M. D. – conceptualisation, méthodologie, validation, recherche, conservation des données, rédaction – ébauche originale, examen et révision de la version définitive
S. M. – conceptualisation, méthodologie, validation, recherche, examen et révision de la version définitive
P. D.-P. – analyse officielle, examen et révision de la version finale
N. B. – méthodologie, examen et révision de la version finale
D. I. – recherche, conservation des données, examen et révision de la version finale
F. R. – recherche, ressources, examen et révision de la version finale
C. Q. – conceptualisation, méthodologie, examen et révision de la version finale, supervision, acquisition de financement

Conflit d'intérêts

Aucun.

Financement

La Dre Quach a reçu un soutien salarial externe (FRQ-S mérite, subvention n° 252775).

Ces travaux de recherche ont été rendus possibles par le Centre de recherche du CHU Sainte-Justine (fonds de démarrage de C. Quach).

Références

1. Douville-Fradet M, Amini R. Épidémiologie descriptive des maladies à déclaration obligatoire évitables par la vaccination au Québec, 2011-2013. Institut National de Santé Publique du Québec. 2016. www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2198_maladies_evitables_vaccination_declaration_obligatoire.pdf
2. Brousseau N, Judd L, Marcoux-Huard C, Landry M. Guide d'intevention - La coqueluche. Ministère de la santé et des services sociaux du Québec. 2017. http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2017/17-271-03W.pdf
3. Ebell MH, Marchello C, Callahan M. Clinical Diagnosis of Bordetella Pertussis Infection: A Systematic Review. J Am Board Fam Med 2017 May-Jun;30(3):308–19. https://doi.org/10.3122/jabfm.2017.03.160330. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28484063?dopt=Abstract)
4. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to Bordetella pertussis and other Bordetella subspecies. Clin Microbiol Rev 2005 Apr;18(2):326–82. https://doi.org/10.1128/CMR.18.2.326-382.2005. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15831828?dopt=Abstract)
5. Bolotin S, Deeks SL, Marchand-Austin A, Rilkoff H, Dang V, Walton R, Hashim A, Farrell D, Crowcroft NS. Correlation of Real Time PCR Cycle Threshold Cut-Off with Bordetella pertussis Clinical Severity. PLoS One 2015 Jul;10(7):e0133209. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133209. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26186564?dopt=Abstract)
6. Public Health Ontario. Bordetella testing by Real-Time PCR 2012. Toronto ON; Public Health Ontario: April 2012. www.publichealthontario.ca/en/eRepository/LAB_SD_078_Bordetella_testing_real_time_PCR.pdf
7. Gill CJ, Mwananyanda L, MacLeod W, Kwenda G, Mwale M, Williams AL, Siazeeke K, Yang Z, Mwansa J, Thea DM. Incidence of Severe and Nonsevere Pertussis Among HIV-Exposed and -Unexposed Zambian Infants Through 14 Weeks of Age: Results From the Southern Africa Mother Infant Pertussis Study (SAMIPS), a Longitudinal Birth Cohort Study. Clin Infect Dis 2016 Dec;63(suppl 4):S154–64. https://doi.org/10.1093/cid/ciw526. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27838668?dopt=Abstract)
8. Feldman AS, Hartert TV, Gebretsadik T, Carroll KN, Minton PA, Woodward KB, Larkin EK, Miller EK, Valet RS. Respiratory Severity Score Separates Upper Versus Lower Respiratory Tract Infections and Predicts Measures of Disease Severity. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol 2015 Jun;28(2):117–20. https://doi.org/10.1089/ped.2014.0463. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26155369?dopt=Abstract)
9. DeVincenzo JP, Guyton C, Rea H, Elmore E, Patel S, Wynn L, Harrison L, El Saleeby CM, Bagga B. Molecular detection and quantification of pertussis and correlation with clinical outcomes in children. Diagn Microbiol Infect Dis 2013 May;76(1):10–5. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.015. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490009?dopt=Abstract)
10. Guthrie JL, Seah C, Brown S, Tang P, Jamieson F, Drews SJ. Use of Bordetella pertussis BP3385 to establish a cutoff value for an IS481-targeted real-time PCR assay. J Clin Microbiol 2008 Nov;46(11):3798–9. https://doi.org/10.1128/

JCM.01551-08. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784312?dopt=Abstract)

11. Waters V, Jamieson F, Richardson SE, Finkelstein M, Wormsbecker A, Halperin SA. Outbreak of atypical pertussis detected by polymerase chain reaction in immunized preschool-aged children. Pediatr Infect Dis J 2009 Jul;28(7):582–7. https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318197fac1. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561423?dopt=Abstract)
12. Papenburg J, Fontela P. What is the significance of a high cycle threshold positive IS481 PCR for Bordetella pertussis? Pediatr Infect Dis J 2009 Dec;28(12):1143. https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181bd4e1f. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19935278?dopt=Abstract)
13. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. Biochem Med (Zagreb) 2012;22(3):276–82. https://doi.org/10.11613/BM.2012.031. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23092060?dopt=Abstract)
14. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Vigie et surveillance des maladies à déclaration obligatoire d'origine infectieuse. Rapport annuel 2016. MSSS: 2017. http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2017/17-268-05W.pdf

INSCRIVEZ-VOUS DÈS AUJOURD'HUI!

DES MILLIERS DE VOLONTAIRES NOUS AIDENT À SURVEILLER LA GRIPPE PARTOUT AU CANADA.

Inscrivez-vous au programme « **La grippe à l'œil** » dès aujourd'hui et faites parties de la nouvelle tendance en surveillance de la grippe.

Vous pouvez fournir de l'information utile qui servira à améliorer la santé publique dans votre communauté et partout au pays.

POUR EN APPRENDRE DAVANTAGE AU SUJET DU PROGRAMME « LA GRIPPE À L'ŒIL », VISITEZ LE SITE WEB CANADA.CA/GRIPPE

Public Health Agency of Canada | Agence de la santé publique du Canada

Canada

Éclosions de grippe dans les hôpitaux ontariens, 2012 à 2016

M Murti[1,2], M Whelan[1], L Friedman[1], J Savic[1], J Johnstone[1,2], D Sider[1], B Warshawsky[1,3]

Affiliations

[1] Santé publique Ontario, Toronto (Ontario)

[2] École de santé publique Dalla Lana, Université de Toronto, Toronto (Ontario)

[3] Université Western, London (Ontario)

***Correspondance :** michelle.murti@oahpp.ca

Résumé

Contexte : Les éclosions de grippe en milieu hospitalier touchent les populations de patients vulnérables et les exposent à un risque considérable de morbidité et de mortalité, mais les données sur ces éclosions sont limitées.

Objectif : Décrire les données de surveillance sur les éclosions de grippe qui ont sévi dans les hôpitaux ontariens entre 2012-13 et 2015-16, et comparer les saisons où le sous-type H3N2 était dominant à celles où le sous-type H1N1 était dominant.

Méthodologie : Les données sur des éclosions de grippe qui ont sévi entre le 1er septembre 2012 et le 31 août 2016 en milieu hospitalier et dont la nature a été confirmée en laboratoire ont été analysées pour y relever des indicateurs de durée et de gravité (taux d'attaque, taux de pneumonie et taux de mortalité). La fréquence, la durée et la gravité des éclosions de grippe de type A ont été comparées entre les saisons où le sous-type H3N2 était dominant (2012-13 et 2014-15) et celles où le sous-type H1N1 était dominant (2013-14 et 2015-16).

Résultats : Au cours des quatre années visées par l'étude, 256 éclosions touchant 1586 patients ont sévi en milieu hospitalier, entraînant 91 cas de pneumonie et 40 décès. La saison de grippe comptant le moins d'éclosions était la saison 2015-16 (n = 36); celle qui en comptait le plus était la saison 2014-15 (n = 117). La saison 2014-15 est également celle qui comptait le nombre le plus élevé de cas de grippe (n = 753), de pneumonie (n = 46), de décès (n = 18) et d'hôpitaux déclarant au moins une éclosion (n = 72). La durée moyenne des éclosions était de 4,5 jours en 2013-14 et de 6,0 jours en 2015-16. Les comparaisons des saisons où les sous-types H3N2 et H1N1 étaient prédominants n'ont pas révélé de différences statistiquement significatives sur le plan de la durée ou de la gravité des éclosions. Par contre, un nombre significativement plus élevé d'éclosions de grippe de type A que d'éclosions de grippe de type B a été déclaré au cours des saisons où le sous-type H3N2 était dominant, comparativement aux saisons où le sous-type H1N1 était dominant ($p < 0,05$).

Conclusion : Bien que les années où le sous-type H3N2 était dominant aient contribué à la morbidité et à la mortalité causées par la grippe en raison de l'augmentation du nombre d'éclosions en milieu hospitalier, aucune différence significative quant à la durée et à la gravité des éclosions de grippe de type A n'a été observée entre les saisons où les sous-types H3N2 et H1N1 étaient dominants.

Citation proposée : Murti M, Whelan M, Friedman L, Savic J, Johnstone J, Sider D, Warshawsky B. Éclosions de grippe dans les hôpitaux ontariens, 2012 à 2016. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2018;44(9):227-32. https://doi.org/10.14745/ccdr.v44i09a03f

Mots-clés : grippe, éclosion, soins actifs, hôpital, morbidité, mortalité

Introduction

La grippe est une cause importante de morbidité et de mortalité au Canada, où 3 500 décès et 12 200 hospitalisations attribuables à la grippe saisonnière sont enregistrés chaque année (1). En date du 31 mars 2018, 1 663 éclosions de grippe ayant sévi au cours de la saison 2017-18 dans les hôpitaux, les établissements de soins de longue durée (ESLD) et d'autres milieux avaient été déclarées dans les rapports du système Surveillance de l'influenza de l'Agence de la santé publique du Canada (2). Bien que la majorité des éclosions de grippe déclarées à l'échelle nationale aient sévi dans des ESLD, 10,5 % (n = 175/1 663) des éclosions sont survenues dans des hôpitaux (2). L'introduction du virus de la grippe en milieu hospitalier par les patients, le personnel et les visiteurs pose problème puisque bon nombre de patients hospitalisés sont vulnérables à la grippe et à ses complications en raison de leur âge, de leur état de santé et de la maladie qui a justifié leur admission. Par exemple, une revue de 12 rapports réalisée en 2002 sur les éclosions de grippe nosocomiales déclarées dans des hôpitaux de soins actifs aux États-Unis a révélé que le taux d'attaque chez les patients atteignait 50 % (distribution : de 3 à 50 %) et que le taux de mortalité était notable (distribution : de 33 à 60 %) (3).

Or, au-delà du nombre d'éclosions déclaré dans les rapports du système Surveillance de l'influenza, les données sur les

caractéristiques des éclosions de grippe dans les hôpitaux canadiens, dont la durée et la gravité, sont très limitées (4). La synthèse des caractéristiques des éclosions d'influenza par les juridictions consolide généralement les données des hôpitaux à celles d'autres établissements tels les ESLD et ce même si ces milieux diffèrent sur le plan des facteurs pouvant avoir une incidence sur la détection, le contrôle et les issues des éclosions (populations de patients, normes de prévention et contrôle des infections, dépistage des virus respiratoires et infrastructures) (5). Comparativement aux ESLD, où la vaste majorité des résidents sont des adultes âgés, les hôpitaux accueillent des patients de tous âges, y compris de jeunes adultes, lesquels ont tendance à être plus vulnérables au sous-type H1N1 du virus de la grippe (6). Chez les adultes âgés, la morbidité et la mortalité sont généralement plus importantes au cours des années où le sous-type H3N2 est dominant (7-10). Par conséquent, les éclosions de grippe en milieu de soins actifs doivent faire l'objet d'une analyse et d'un examen distincts.

Par ailleurs, les caractéristiques des éclosions peuvent varier selon le sous-type du virus en cause. En Ontario, les saisons au cours desquelles le sous-type H3N2 est dominant sont généralement associées à un plus grand nombre d'éclosions de grippe de type A confirmée en laboratoire, comparativement aux saisons où c'est le sous-type H1N1 qui domine. Selon les rapports du système Surveillance de l'influenza, les tendances sont comparables à l'échelle nationale (4,11). Le nombre total d'éclosions est plus élevé au cours des saisons où le sous-type H3N2 domine, soit, mais on ne sait toutefois pas si les éclosions qui sévissent dans les hôpitaux pendant ces saisons sont plus graves sur le plan de la durée et des complications que celles qui sévissent dans les hôpitaux pendant les saisons où c'est le sous-type H1N1 qui domine (3,12). L'objectif du présent rapport est de décrire les éclosions de grippe qui ont sévi dans les hôpitaux ontariens au cours des quatre saisons grippales de l'année 2012-13 à l'année 2015-16, y compris leur fréquence, leur durée et leur gravité, et d'évaluer les différences entre les saisons où les sous-types H3N2 et H1N1 étaient dominants.

Méthodologie

Cueillette des données

En Ontario, les ESLD, les maisons de retraite, les hôpitaux et autres établissements doivent déclarer toutes les éclosions de grippe qui sévissent entre leurs murs au bureau de santé publique de leur région (13). Selon la définition donnée par la province, une éclosion de grippe en milieu hospitalier correspond à l'observation d'au moins deux cas d'infection nosocomiale aiguë des voies respiratoires (c'est-à-dire une infection acquise pendant la prestation de soins de santé qui n'était pas présente ou en incubation au moment de l'admission) au cours d'une période de 48 heures dans une unité particulière de l'hôpital. Au moins un des deux cas doit par ailleurs avoir été confirmé en laboratoire (13,14). La zone (p. ex. les unités ou les services) touchée par l'éclosion à l'hôpital est qualifiée de « zone à risque » et comprend tous les patients y étant situés.

L'information sur l'éclosion (p. ex. la date de début et le nombre de patients touchés) est entrée dans le Système intégré d'information sur la santé publique de l'Ontario (SIISP) (13). Les données entrées dans le SIISP comprennent le nombre de cas, les cas avec pneumonie (confirmés par radiographie pulmonaire), les décès liés à l'éclosion et le nombre total de patients dans la zone à risque (13). Le type du virus en cause (type A, type B, ou les deux) peut être entré dans le SIISP; cependant, le sous-type du virus de type A (H3N2 ou H1N1) n'est pas systématiquement inclus

Le 20 mars 2018, nous avons extrait les données suivantes du SIISP : données sur les éclosions déclarées et enrayées qui, selon la description, ont sévi en milieu hospitalier, ou dont le titre comprend le mot « hospital » (hôpital), qui ont sévi entre le 1er septembre 2012 et le 31 août 2016 et qui correspondent à la définition d'éclosion de grippe. Selon la définition, la saison grippale correspond à la période comprise entre le 1er septembre et le 31 août de chaque année. L'éclosion était exclue lorsque le nombre de cas était manquant ou le nom de l'hôpital ne correspondait à aucun des 230 hôpitaux de la liste du ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario (15). Nous avons inclus les éclosions touchant moins de deux patients dans notre analyse là où des membres du personnel figuraient parmi les personnes touchées (conformément à la définition de l'Ontario).

Analyse des données

Pour chacune des quatre saisons, nous avons calculé le nombre total de cas associés à l'éclosion de même que les médianes et la distribution de valeurs des résultats suivants : hôpitaux ayant déclaré au moins une éclosion; éclosions par hôpital ayant déclaré une éclosion; durée des éclosions; nombre de cas par éclosion; taux d'attaque (cas par patients hospitalisés dans la zone à risque); nombre de cas de pneumonie; nombre de décès. Les éclosions comportant des données manquantes ou présentant un taux d'attaque supérieur à 100 % ont été exclues des analyses du taux d'attaque et de celles de la durée des éclosions par année.

La définition donnée à la durée d'une éclosion correspondait au nombre de jours compris entre la date de début de l'infection du cas de référence et la date de début de l'infection du dernier cas associé à l'éclosion, conformément aux données entrées dans le SIISP. Cette définition permet l'harmonisation de la méthode de calcul de la durée d'une éclosion à l'autre puisqu'à leur discrétion, ce sont les équipes de gestion des éclosions hospitalières qui déterminent le moment où une éclosion est maîtrisée après la manifestation clinique du dernier cas.

Conformément aux résultats des tests effectués par le laboratoire de Santé publique Ontario, le rapport sommaire annuel du Bulletin sur les pathogènes respiratoires en Ontario comprend la grippe de type dominant, soit la grippe de type A, et la proportion de toutes les espèces de sous-types de la grippe de type A (par communauté, hôpital et éclosion) du même sous-type : le sous-type H3N2 était dominant en 2012-13 (90,6 %), le sous-type H1N1 était dominant en 2013-14 (85,7 %), le sous-type H3N2 était dominant en 2014-15 (99,0 %) et le sous-type H1N1 était dominant en 2015-16 (89,4 %) (11). D'abord, nous avons regroupé des données sur les éclosions de grippe de type A qui ont sévi au cours des années où les sous-types H3N2 et H1N1 étaient dominants. Ensuite, nous avons comparé le nombre d'éclosions et les proportions de cas avec pneumonie et décès entre les saisons où les sous-types H3N2 et H1N1 étaient dominants à l'aide de tests du chi carré. Finalement, nous avons comparé la durée médiane des éclosions, le nombre médian de cas associés aux éclosions et le taux d'attaque médian des saisons où les sous-types H3N2 et H1N1 étaient dominants à l'aide d'un test non paramétrique de Mann-Whitney-Wilcoxon (16-19). Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS 9.4 (SAS Institute Inc., à Cary, Caroline du Nord, États-Unis). Étant donné que ces analyses étaient

conformes à la surveillance courante, elles n'ont pas fait l'objet de la revue du Comité d'éthique de Santé publique Ontario.

Résultats

Entre l'année 2012-13 et l'année 2015-16, 101 hôpitaux ontariens ont déclaré au moins une éclosion de grippe, pour un total de 256 éclosions. Le **tableau 1** résume les caractéristiques des éclosions de chaque saison. Les données sur la durée ou le taux d'attaque de 19 des 256 éclosions étaient incomplètes ou dénuées de sens. Ces éclosions ont donc été exclues du rapport sommaire correspondant à l'année de leur éclosion. Une des éclosions comprises dans les éclosions de grippe de type A comportait des cas de grippe de type A et de type B.

Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques des éclosions de grippe en milieu hospitalier qui ont sévi au cours des saisons 2012-13 à 2015-16 en Ontario

Résultat	Saison grippale			
	2012-13	2013-14	2014-15	2015-16
Nombre total d'éclosions	65	38	117	36
– Grippe de type A (n, %)	63 (96,9 %)	16 (42,1 %)	112 (95,7 %)	27 (75,0 %)
– Grippe de type B (n, %)	2 (3,1 %)	22 (57,9 %)	5 (4,3 %)	9 (25,0 %)
Nombre d'hôpitaux ayant déclaré au moins une éclosion (% total d'établissements)	45 (19,6 %)	30 (13,0 %)	72 (31,3 %)	29 (12,6 %)
Nombre médian d'éclosions par hôpital où une éclosion a sévi	1,0	1,0	1,0	1,0
– Distribution	1-6	1-2	1-7	1-4
Durée médiane des éclosions, en jours	5,0	4,5	5,0	6,0
– Distribution	0-29	1-20	0-32	0-16
Nombre total de cas associés à une éclosion par saison	465	179	753	189
Nombre médian de cas associés à une éclosion	5,0	3,0	5,0	5,0
– Distribution	1-45	2-11	2-60	1-14
Pourcentage médian du taux d'attaque par zone à risque	16,1 %	18,5 %	15,9 %	18,0 %
– Distribution	4,1-70,8 %	4,4-75,0 %	4,1-66,7 %	4,5-36,8 %
Nombre de cas de pneumonie (% de cas)[a]	25 (5,4 %)	15 (8,4 %)	46 (6,1 %)	5 (2,6 %)
Nombre de cas fatals (% de cas)[a]	12 (2,6 %)	3 (1,7 %)	18 (2,4 %)	7 (3,7 %)

Abréviation : n, nombre
[a] Selon le nombre total de cas (n = 1 586)

À une éclosion par saison au cours de chacune des quatre années étudiées, le nombre médian d'éclosions par établissement était stable, bien que certains établissements en aient déclaré jusqu'à six (en 2012-13) ou sept (en 2014-15). La durée médiane des éclosions était de 4,5 à 6,0 jours. En tout, 1 586 cas de grippe associés à une éclosion ont été déclarés au cours des quatre saisons étudiées. Parmi les personnes atteintes, 91 ont eu une pneumonie (5,7 %) et 40 sont décédées (2,5 %). Des fluctuations ont été observées sur le plan du pourcentage de personnes qui ont eu une pneumonie et qui sont décédées. Autrement dit, la tendance n'était pas constante d'une saison à l'autre. Sur les quatre saisons étudiées, c'est au cours de la saison 2014-15 que le plus grand nombre d'éclosions (n = 117), la proportion la plus importante d'établissements ayant déclaré au moins une éclosion (31,3 %) et le plus grand nombre de cas cumulatifs associés à une éclosion (n = 753) ont été déclarés. C'est également au cours de cette saison que le plus grand nombre d'éclosions en un même établissement (n = 7), les éclosions faisant le plus grand nombre de victimes (n = 60) et les éclosions les plus longues (32 jours) ont été déclarées.

Le **tableau 2** résume les données sur les 218 éclosions de grippe de type A qui ont sévi au cours des saisons où le sous-type H3N2 (n = 175) ou le sous-type H1N1 (n = 43) étaient dominants. Au total, 17 éclosions ont été exclues du rapport sommaire des données sur la durée ou de celui sur le taux d'attaque, ou des deux, en raison de données incomplètes ou dénuées de sens. Le nombre d'éclosions de grippe de type A était significativement plus élevé que le nombre d'éclosions de grippe de type B au cours des saisons où le sous-type H3N2 était dominant, comparativement aux saisons où le sous-type H1N1 était dominant ($p < 0,05$). La durée de l'éclosion, le nombre de cas par éclosion, le taux d'attaque, le pourcentage de cas de pneumonie et le pourcentage de cas fatals n'ont pas varié de façon significative selon la souche dominante en circulation.

Tableau 2 : Comparaison des éclosions de grippe de type A dans les hôpitaux au cours des saisons où le sous-type H3N2 ou le sous-type H1N1 étaient dominants de 2012-13 à 2015-16 en Ontario

Résultat	Saisons H3N2 (2012-13, 2014-15)	Saisons H1N1 (2013-14, 2015-16)	Valeur *p*
Nombre d'éclosions de grippe de type A (% d'éclosions de grippe de type A parmi les éclosions de grippe de types A et B)	175 (96,2 %)	43 (58,1 %)	< 0,0001[a]
Durée médiane des éclosions, en jours	5,0	4,0	0,56[b]
– Distribution	0-32	0-16	0
Nombre médian de cas associés à une éclosion	5,0	5,0	0,49[b]
– Distribution	1-60	1-14	0
Pourcentage médian du taux d'attaque par zone à risque et par éclosion	16,0 %	18,8 %	0,66[b]
– Distribution	4,1-70,8 %	4,5-58,3 %	0
Nombre de cas de pneumonie (% de cas)	69 (5,9 %)	14 (6,2 %)	0,85[a]
Nombre de décès (% de cas)	30 (2,5 %)	9 (4,0 %)	0,23[a]

Abréviation : <, inférieur à
[a] Test du chi carré
[b] Test de Mann-Whitney-Wilcoxon

Discussion

Cette étude a révélé que les éclosions sévissent de façon régulière dans les hôpitaux ontariens et qu'elles contribuent à la morbidité et à la mortalité globales qui sont associées à la grippe. La majorité des hôpitaux n'ont pas déclaré d'éclosions au

cours des quatre saisons grippales qui ont fait l'objet de l'étude, mais parmi ceux qui en ont déclaré, la médiane saisonnière était d'une éclosion de cinq jours avec cinq patients. Dans une minorité d'établissements, le fardeau de la maladie était élevé. Jusqu'à sept éclosions durant jusqu'à 32 jours et comptant jusqu'à 60 patients ont été déclarées au cours d'une seule saison. Toutes ces éclosions ont sévi au cours de la saison 2014-15, ce qui corrobore d'autres données selon lesquelles le bilan de la saison 2014-15 a été particulièrement lourd en raison de la souche en circulation et de la faible efficacité du vaccin cette année-là (20). Notre comparaison des éclosions de grippe de type A au cours des saisons où les sous-types H3N2 et H1N1 étaient dominants n'a révélé aucune différence significative sur le plan de la durée médiane, du nombre médian de cas, du taux d'attaque, des cas de pneumonie et des cas fatals.

Il s'agit du premier rapport de surveillance qui décrit les caractéristiques des éclosions qui ont sévi dans les hôpitaux ontariens au cours de plusieurs saisons. Nous n'avons repéré aucun rapport publié comparant les caractéristiques des éclosions de grippe de type A ayant sévi au cours des saisons H3N2 et H1N1. Le peu de données comparables qui ont été publiées par d'autres juridictions suggère qu'au-delà des données sur le nombre total d'éclosions, les rapports de surveillance de la santé publique devraient être utilisés pour comprendre et réduire la morbidité et la mortalité associées aux éclosions.

D'autres études publiées fondées sur la même définition de la durée d'une éclosion que celle que nous avons utilisée dans ces analyses (à savoir le délai entre le premier cas et le dernier cas) ont révélé une durée d'éclosion plus longue que celle que nous avons observée. Dans le cadre d'une revue de 2002 sur les éclosions de grippe dans les hôpitaux de soins actifs, Salgado et ses collaborateurs (3) ont rapporté que la durée médiane des éclosions était de sept jours. Par contre, ces résultats sont fondés sur 12 déclarations d'éclosions provenant d'un éventail d'établissements hospitaliers différents, alors que les nôtres sont fondés sur la surveillance des éclosions qui ont sévi dans les hôpitaux. De plus, dans le cadre d'une revue des éclosions d'affections pseudo-grippales dans les ESLD de Winnipeg, Mahmud et ses collaborateurs (9) ont déclaré que la durée médiane des éclosions était de 16 jours. Le fait que la durée des éclosions était plus longue dans le cadre de la présente étude est peut-être attribuable au milieu (ESLD vs hôpital) et à l'inclusion de cas d'affections pseudo-grippales et non juste des cas de grippe confirmés en laboratoire. Il est à noter que nous avons inclus des éclosions dont tous les cas se sont manifestés au cours de la même journée (autrement dit, des éclosions dont la durée était de zéro jour) dans nos analyses. On ignore si c'est la mise en route rapide des mesures de lutte contre l'éclosion ou la déclaration de données inexactes qui explique que ces éclosions ont duré moins d'une journée.

Les taux d'attaque relevés dans nos analyses sont conformes à la gamme étendue de données déclarées dans les publications sur les éclosions en milieu hospitalier (3,21). Le taux global de décès associés à une éclosion dans le cadre de cette étude (2,5 %; n = 40 décès/1 586 cas) est inférieur au taux de mortalité médian de 16 % dans les hôpitaux de soins actifs et gériatriques déclaré dans la revue de Salgado et ses collaborateurs (3), qui portait sur trois déclarations d'éclosions ayant sévi entre 1960 et 1982. La fréquence accrue des éclosions de grippe de type A au cours des années où le sous-type H3N2 était dominant est conforme à celle qui a été déclarée dans les études révélant que l'infection par le virus de sous-type H3N2 est plus courante que l'infection par le virus de sous-type H1N1 chez les personnes âgées hospitalisées (12,22).

La force principale de notre travail est que nous avons analysé et comparé un nombre important d'éclosions ayant sévi au cours de quatre saisons grippales caractérisées par des degrés différents d'activité grippale dans la collectivité et d'efficacité vaccinale (16-19,23). Les limites de nos conclusions découlent de l'utilisation de données de surveillance recueillies de façon systématique. Dans le SIISP, les données sur les éclosions ne comprennent pas toujours l'information sur les sous-types de la grippe de type A. Par conséquent, il est impossible d'effectuer des comparaisons par sous-type. Le sous-type H3N2 peut avoir été à l'origine de certaines éclosions de grippe de type A qui ont sévi au cours des années où le sous-type H1N1 était dominant. Ce phénomène expliquerait les similitudes entre les caractéristiques des éclosions qui ont sévi au cours des saisons où le sous-type H1N1 ou le sous-type H3N2 était dominant. Le manque de données ou la qualité insuffisante de celles-ci, ou les deux, étaient fréquents pour d'autres éléments, ce qui empêchait la comparaison d'autres aspects des éclosions dans les hôpitaux. Les statistiques regroupées sur l'atteinte des membres du personnel et sur la couverture vaccinale du personnel et des patients dans les zones à risque n'étaient pas toutes comparables sur le plan de l'exhaustivité et de l'exactitude. Ces statistiques étaient donc trop peu fiables pour être incluses dans ces analyses.

L'utilisation de données provinciales regroupées sur les éclosions dans le SIISP est elle aussi limitée puisque des éléments de données qui auraient pu expliquer la variation des caractéristiques des éclosions n'ont pas été saisis dans le système. Les données sur chaque cas (p. ex. l'âge du patient, son état de santé sous-jacent et ses symptômes, les épreuves de laboratoire ou l'usage d'antiviraux) n'étaient pas non plus disponibles, ce qui a empêché l'évaluation de leur incidence sur la gravité d'une éclosion. En outre, l'information sur le risque de transmission dans la zone touchée par l'éclosion (p. ex. l'acuité ou le type d'unités de soins dans l'hôpital, l'âge de l'hôpital, la configuration de la chambre ou de l'unité de soins, la quantité de ressources de prévention et contrôle des infections de l'hôpital) n'est pas déclarée.

Plusieurs zones grises sont associées à ces données. Par exemple, le fait que certains hôpitaux n'aient pas déclaré d'éclosions, alors que d'autres en ont déclaré un nombre élevé, s'explique peut-être par la variation des pratiques de prévention et de contrôle des infections et des méthodes de déclaration des éclosions. Dans les services de soins actifs, où le roulement de patients est supérieur, il est plus probable qu'une éclosion ne soit pas reconnue, car des patients infectés pourraient obtenir leur congé avant la détection d'une grippe nosocomiale. En revanche, la durée des séjours dans les établissements de soins chroniques ou complexes est plus longue, ce qui augmente non seulement le risque de transmission de la grippe, mais également la probabilité de la détection de l'infection. L'interprétation de la méthode de déclaration de l'information sur les éclosions peut varier d'un hôpital et d'un bureau de santé publique à l'autre, résultant en une variabilité des valeurs déclarées. Par exemple, pour certaines éclosions, le nombre de patients déclaré dans la zone à risque est le même que le nombre total de patients dans l'hôpital. Il est impossible de savoir si ces éclosions ont touché l'hôpital en entier ou si les données déclarées sont inexactes. Les différences d'interprétation du dénominateur utilisé pour calculer le nombre de patients dans la zone à risque (lits disponibles vs nombre total de patients présents à n'importe quel moment

pendant l'éclosion) peuvent elles aussi influencer le taux d'attaque.

Ces analyses portent précisément sur l'Ontario, et les caractéristiques des éclosions sont influencées par les lignes directrices provinciales sur la gestion des éclosions de grippe dans les hôpitaux ainsi que les pratiques de déclaration (24). L'étude des éclosions hospitalières en provenance d'autres provinces et juridictions permettrait d'effectuer une comparaison entre leurs données et celles sur l'Ontario afin d'établir des cibles de santé publique visant la réduction de la morbidité et de la mortalité associées aux éclosions de grippe en milieu hospitalier. L'efficacité très faible du vaccin de la saison 2014-15 (23) ainsi que d'autres variations observées d'une saison grippale à l'autre justifient l'inclusion de plusieurs saisons dans les futures études pour mieux caractériser la diversité des éclosions qui sévissent dans les hôpitaux.

Conclusion

Les éclosions de grippe sont courantes en milieu hospitalier et contribuent à la morbidité et à la mortalité associées à cette maladie. En somme, nous avons conclu qu'un bon nombre de caractéristiques d'éclosions de grippe en milieu hospitalier, dont la durée médiane, le nombre médian de cas par éclosion et le taux d'attaque, étaient plutôt semblables au cours des quatre saisons grippales étudiées. Cette similitude ne dépendait pas du sous-type dominant de la grippe de type A, même si un plus grand nombre d'éclosions de grippe de type A ont été déclarées au cours des saisons où le sous-type H3N2 était dominant qu'au cours des saisons où le sous-type H1N1 était dominant. Une amélioration de l'exhaustivité, de l'exactitude et de la cohérence des statistiques sommaires sur les éclosions tirées des rapports de surveillance de la santé publique permettrait de faire des analyses plus rigoureuses. Une réflexion plus approfondie s'impose également pour déterminer les données minimales requises sur les cas, les éclosions et les hôpitaux afin que les rapports de données agrégées permettent de répondre aux questions de santé publique sur la surveillance, la gestion et l'évaluation des éclosions de grippe en milieu hospitalier.

Déclaration des auteurs

M. M. – Conceptualisation, rédaction – ébauche originale, rédaction – examen et révision, visualisation
M. W. – Analyses officielles, rédaction – sections de l'ébauche originale, rédaction – examen et révision, visualisation
L. F. – Rédaction – sections de l'ébauche originale, rédaction – examen et révision
J. S. – Analyses officielles, rédaction – examen et révision
J. J. – Rédaction – examen et révision
D. S. – Rédaction – examen et révision
B. W. – Rédaction – examen et révision

Conflit d'intérêts

Aucun.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier les membres du personnel des hôpitaux et des bureaux de santé publique qui ont participé à la gestion et à la déclaration de ces éclosions.

Les auteurs souhaitent également remercier Shelly Bolotin et Karin Hohenadal pour leur aide à la révision de ce travail.

Financement

Ce travail a été réalisé grâce au soutien de Santé publique Ontario.

Références

1. Schanzer DL, Sevenhuysen C, Winchester B, Mersereau T. Estimating influenza deaths in Canada, 1992-2009. PLoS One 2013 Nov;8(11):e80481. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080481. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=24312225&dopt=Abstract)
2. Agence de la santé publique du Canada. Surveillance de l'influenza : Du 25 mars au 31 mars 2018 (semaine de déclaration 13). Ottawa, ON: Gouvernement du Canada; 2018. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/surveillance-influenza/2017-2018/semaine13-25-mars-31-mars-2018.html
3. Salgado CD, Farr BM, Hall KK, Hayden FG. Influenza in the acute hospital setting. Lancet Infect Dis 2002 Mar;2(3):145–55. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00221-9. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11944184&dopt=Abstract)
4. Agence de la santé publique du Canada. À propos de Surveillance de l'influenza. Ottawa, ON: ASPC; 2018. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/grippe-influenza/surveillance-influenza/propos-surveillance-influenza.html
5. Medical Officer of Health, Toronto Public Health. 2015 Influenza Update. Toronto, ON: City of Toronto; 2015. https://www.toronto.ca/legdocs/mmis/2015/hl/bgrd/backgroundfile-85948.pdf
6. Organisation mondiale de la Santé, Bureau Régionale de l'Europe. Selon l'évaluation des risques de la saison grippale 2015-2016, A(H1N1) circule comme virus saisonnier, mais est inclus dans le vaccin. Copenhagen, Danemark: OMS/Europe; 2016. http://www.euro.who.int/fr/health-topics/communicable-diseases/influenza/news/news/2016/02/risk-assessment-of-the-20152016-influenza-season-confirms-that-ah1n1-is-circulating-as-a-seasonal-virus-but-is-included-in-the-vaccine
7. Kaji M, Watanabe A, Aizawa H. Differences in clinical features between influenza A H1N1, A H3N2, and B in adult patients. Respirology 2003 Jun;8(2):231–3. https://doi.org/10.1046/j.1440-1843.2003.00457.x. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12753540)
8. Lee BE, Mukhi SN, Drews SJ. Association between patient age and influenza A subtype during influenza outbreaks. Infect Control Hosp Epidemiol 2010 May;31(5):535–7. https://doi.org/10.1086/652159. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12753540&dopt=Abstract)
9. Mahmud SM, Thompson LH, Nowicki DL, Plourde PJ. Outbreaks of influenza-like illness in long-term care facilities in Winnipeg, Canada. Influenza Other Respir Viruses 2013

Nov;7(6):1055–61. https://doi.org/10.1111/irv.12052. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=23145997&dopt=Abstract)

10. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA 2003 Jan;289(2):179–86. https://doi.org/10.1001/jama.289.2.179. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12517228&dopt=Abstract)
11. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). Ontario Respiratory Pathogen Bulletin. Toronto, ON: Queen»s Printer for Ontario; 2018. www.publichealthontario.ca/en/ServicesAndTools/SurveillanceServices/Pages/Ontario-Respiratory-Virus-Bulletin.aspx
12. Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Surveillance de la grippe confirmée en laboratoire nécessitant une hospitalisation chez les adultes, région métropolitaine de Toronto/Peel, saison grippale 2004-2005. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2005 Déc;31(24):249–55. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=16669120&dopt=Abstract)
13. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). iPHIS user guide: Respiratory infection outbreaks in institutions. User Guide v. 1.0. Toronto, ON: Queen»s Printer for Ontario; 2014.
14. Ministry of Health and Long-Term Care. Ontario Public Health Standards, Appendix B: Provincial Case Definition for Reportable Diseases: Influenza. Toronto, ON: Queen»s Printer for Ontario; 2014.
15. Clostridium difficile Infection in Ontario Hospitals, January 2009 to December 2013. 2013. http://www.hqontario.ca/portals/0/documents/system-performance/clostridium-difficile-infection.xls
16. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). Ontario Respiratory Virus Bulletin, 2014-15: Surveillance Season (September 1, 2014 – August 31, 2015). Toronto, ON: Queen»s Printer for Ontario; 2015. www.publichealthontario.ca/en/DataAndAnalytics/Documents/Ontario_Respiratory_Virus_Bulletin-2014-2015_Season_Summary.pdf
17. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). Influenza and respiratory infection surveillance summary report: 2012-13 season. Toronto, ON: Queen»s Printer for Ontario; 2015. www.publichealthontario.ca/en/eRepository/Influenza_Respiratory_Infection_Surveillance_Summary_Report_2012_13.pdf
18. Ontario Respiratory Pathogen Bulletin. 2015-16: Surveillance Season (September 1, 2015 – August 31, 2016) Toronto, ON: Queen»s Printer for Ontario. 2016. www.publichealthontario.ca/en/DataAndAnalytics/Documents/Ontario_Respiratory_Pathogen_Bulletin-Season_Summary_-_2015-16.pdf
19. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). Ontario Respiratory Virus Bulletin, 2013-2014: Surveillance Season (September 1, 2013 –August 31, 2014). Toronto, ON: Queen»s Printer for Ontario; 2014. www.publichealthontario.ca/en/DataAndAnalytics/Documents/Ontario_Respiratory_Virus_Bulletin-2013-2014_Season_Summary.pdf
20. Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, De Serres G, Winter AL, Dickinson JA, Krajden M, Gubbay JB, Drews SJ, Martineau C, Eshaghi A, Kwindt TL, Bastien N, Li Y. A Perfect Storm: Impact of Genomic Variation and Serial Vaccination on Low Influenza Vaccine Effectiveness During the 2014-2015 Season. Clin Infect Dis 2016 Jul;63(1):21–32. https://doi.org/10.1093/cid/ciw176. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=27025838&dopt=Abstract)
21. Voirin N, Barret B, Metzger MH, Vanhems P. Hospital-acquired influenza: a synthesis using the Outbreak Reports and Intervention Studies of Nosocomial Infection (ORION) statement. J Hosp Infect 2009 Jan;71(1):1–14. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2008.08.013. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=18952319&dopt=Abstract)
22. Rebbapragada A, Perusini SJ, Blair J, Drews S, Green KA, Plevneshi A, Low DE, McGeer A Epidemiology of severe infection due to influenza A(H1N1) and A(H3N2): Are there differences? 49th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 11-15 September 2009; San Francisco, CA.
23. Canadian Influenza Sentinel Practitioner Surveillance Network. SPSN influenza vaccine effectiveness estimates % (95% CI), 2004-05 to 20016-17 seasons. Vancouver, BC: Canadian SPSN; 2017. www.bccdc.ca/resource-gallery/Documents/Statistics%20and%20Research/Publications/Epid/Influenza%20and%20Respiratory/SPSN_VE_By_Year_Table_2017-12-01.pdf
24. Ontario Hospital Association, Ontario Medical Association. Influenza Surveillance Protocol for Ontario Hospitals. Toronto, ON: Ontario Hospital Association; 2017. www.oha.com/Documents/Influenza%20Protocol%20Revised%20May%202017.pdf

Surveillance de l'innocuité des vaccins au Canada : déclarations au SCSESSI, 2013 à 2016

N Ahmadipour[1], K Watkins[1]*, M Fréchette[1], C Coulby[1], H Anyoti[1], K Johnson[1]

Affiliation

[1] Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI), Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (Ontario)

***Correspondance :** phac.aefi-essi.aspc@canada.ca

Résumé

Contexte : Le Canada dispose d'un des systèmes de surveillance de l'innocuité des vaccins les plus performants au monde. Ce système comporte un volet de surveillance passive de tous les vaccins administrés et un volet de surveillance active de tous les vaccins destinés aux enfants.

Objectifs : Fournir 1) une analyse descriptive des déclarations d'effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) des vaccins administrés au Canada, 2) une analyse des effets secondaires graves (ESG) et 3) une liste des dix groupes de vaccins ayant les taux de déclaration les plus élevés.

Méthodologie : Nous avons effectué des analyses descriptives des déclarations d'ESSI reçues par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) jusqu'au 14 août 2017 en lien avec les vaccins commercialisés au Canada et administrés du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2016. Ces analyses comportaient les éléments de données suivants : type de programme de surveillance, ESSI, caractéristiques démographiques, utilisation des soins de santé, issue clinique, gravité des effets secondaires et type de vaccin.

Résultats : Au cours de la période de quatre ans, 11 079 déclarations d'ESSI ont été reçues, de partout au Canada. Le taux moyen annuel de déclarations d'ESSI était de 13,4 pour 100 000 doses distribuées au Canada des vaccins administrés de 2013 à 2016; ce taux était inversement proportionnel à l'âge. La majorité des déclarations (92 %) portait sur des effets non graves, soit des éruptions cutanées au point d'injection et des réactions allergiques. Dans l'ensemble, il y a eu 892 déclarations d'ESG, soit un taux de déclarations de 1,1 pour 100 000 doses distribuées de 2013 à 2016. Parmi les déclarations d'ESG, les principaux ESSI les plus courants étaient l'anaphylaxie suivie des convulsions. Les vaccins conjugués contre le méningocoque du groupe C (administrés de façon concomitante) étaient associés au taux d'ESSI le plus élevé, soit 91,6 pour 100 000 doses distribuées. On n'a observé aucun problème inattendu d'innocuité des vaccins ni aucune augmentation de la fréquence ou de la gravité des effets secondaires attendus.

Conclusion : De 2013 à 2016, la surveillance continue de l'innocuité des vaccins commercialisés au Canada n'a mis en évidence aucune augmentation de la fréquence ou de la gravité des ESSI, ni aucun ESSI antérieurement inconnu, ni aucun secteur où des études ou des enquêtes plus approfondies s'avéraient nécessaires. Les vaccins commercialisés au Canada continuent d'avoir un excellent profil d'innocuité.

Citation proposée : Ahmadipour N, Watkins K, Fréchette M, Coulby C, Anyoti H, Johnson K. Surveillance de l'innocuité des vaccins au Canada : déclarations au SCSESSI, 2013 à 2016. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2018;44(9):233-42. https://doi.org/10.14745/ccdr.v44i09a04f

Mots-clés : innocuité des vaccins, effets secondaires, immunisation, surveillance

Introduction

Les vaccins constituent la mesure de santé publique la plus rentable que l'on connaît. Malgré cela, le Canada présente un des plus faibles taux d'immunisation parmi les pays développés. Selon une étude menée en 2013 par l'UNICEF, le Canada occupait le 28e rang sur les 29 pays à revenu élevé en ce qui concerne les taux d'immunisation (1). La réticence à la vaccination est une des raisons pouvant expliquer ces faibles taux. Heureusement, selon l'Enquête de 2015 sur la couverture vaccinale nationale des enfants, cette réticence est à la baisse, 97 % des parents étant d'accord avec l'affirmation que les vaccins destinés aux enfants sont sûrs et efficaces. Les préoccupations concernant les effets secondaires éventuels étaient encore courantes, mais le taux était passé de 74 % à 66 % en 2011 (2).

Le système de surveillance des vaccins du Canada est considéré comme un des meilleurs au monde (3). Le Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI) est un système de santé publique fédéral-provincial-territorial (FPT) qui effectue la surveillance post-commercialisation de l'innocuité des vaccins. Le SCSESSI est unique, car il assure la surveillance passive et la surveillance active. Voici ses principaux objectifs : 1) surveiller continuellement l'innocuité des vaccins commercialisés au Canada; 2) détecter les hausses de fréquence ou de gravité des réactions liées aux vaccins précédemment décelées; 3) cerner les effets secondaires suivant l'immunisation précédemment inconnus de l'immunisation qui pourraient être liés aux vaccins; 4) déterminer les secteurs où des études ou des enquêtes plus approfondies s'avèrent nécessaires; 5) fournir de l'information opportune sur les profils de déclaration d'effets secondaires imprévus suivant l'immunisation (ESSI) visant les vaccins commercialisés au Canada pouvant éclairer les décisions relatives à l'immunisation (4).

Au Canada, les fournisseurs de soins de santé, les fabricants et les membres du public ont chacun un rôle à jouer dans la vaccinovigilance (5). Les responsables de la santé publique (aux niveaux FPT) maintiennent une surveillance étroite de l'innocuité des vaccins par l'intermédiaire du Groupe de travail sur la vaccinovigilance (GTVV) du Comité canadien sur l'immunisation. Le GTVV réunit des représentants de tous les programmes d'immunisation à l'échelle FPT, ainsi que des organismes de réglementation de Santé Canada et du programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT). Les données sur les ESSI issues de la surveillance passive sont soumises à une analyse continue par le GTVV visant à déceler les éventuels problèmes d'innocuité des vaccins pour relever et communiquer rapidement les enjeux émergents de sécurité et ainsi permettre une intervention efficace en matière de santé publique. Le présent rapport a été rédigé grâce à la contribution et au soutien des membres du GTVV.

Une description plus exhaustive des rôles et responsabilités de la pharmacovigilance post-commercialisation figure dans le Guide canadien d'immunisation et sur la page Web du SCSESSI (4,5). Des renseignements sur les calendriers de vaccination des provinces et des territoires figurent sur le site Web de l'Agence de la santé publique du Canada (6).

Des rapports nationaux sur les données de surveillance de l'innocuité des vaccins sont publiés périodiquement (7-17). Le présent rapport a pour objectif de fournir a) une analyse descriptive des déclarations d'ESSI des vaccins administrés au Canada de 2013 à 2016, b) une analyse des effets secondaires graves (ESG) et c) une liste des dix groupes de vaccins ayant les taux de déclaration les plus élevés.

Méthodologie

Définitions

Un ESSI est défini comme toute manifestation clinique indésirable qui suit la vaccination, sans qu'elle ait nécessairement une relation de cause à effet avec l'administration du vaccin. L'effet secondaire peut être un signe, un symptôme ou une maladie définie (18).

Un ESG est défini comme tout ESSI qui entraîne le décès, qui met la vie en danger, qui nécessite une hospitalisation ou la prolongation d'un séjour à l'hôpital, qui cause une invalidité ou une incapacité persistante ou importante, ou qui engendre une anomalie congénitale (19). On peut établir un lien temporel, mais pas nécessairement une relation de cause à effet avec le vaccin.

Sources de données

Le SCSESSI est un processus collaboratif FPT qui comprend la soumission de déclarations d'ESSI découlant de la surveillance à la fois passive et active.

La surveillance passive débute à l'échelle des services de santé publique locaux et repose sur les déclarations d'ESSI par les fournisseurs de soins de santé, les sujets vaccinés ou leurs proches aidants. Les déclarations sont envoyées aux autorités sanitaires provinciales ou territoriales, qui sont responsables des mesures de santé publique à l'échelle de la population et de l'évaluation des programmes d'immunisation. La déclaration d'ESSI à l'organisme régional de santé publique est obligatoire dans huit provinces et territoires, et volontaire dans les six autres. Les déclarations sont ensuite transmises sur une base volontaire à l'Agence aux fins d'intégration au SCSESSI (20). Les autorités sanitaires provinciales et territoriales reçoivent également des déclarations des autorités fédérales qui fournissent des services de vaccination sur leur territoire de compétence (notamment la Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, le Service correctionnel du Canada et la Gendarmerie royale du Canada). Toutes déclarations d'ESSI reçues par la Défense nationale et les Forces armées canadiennes sont signalées directement à l'Agence. À de rares occasions, des déclarations d'ESSI sont transmises directement à l'Agence par des médecins, des pharmaciens, des cliniques de voyage et des membres du public. Ces déclarations sont saisies dans le SCSESSI, et une copie de la déclaration et(ou) les renseignements sur le déclarant sont envoyés aux autorités sanitaires de la province ou du territoire d'origine.

Depuis janvier 2011, une modification apportée à la réglementation concernant la déclaration exige que les détenteurs d'une autorisation de mise sur le marché (AM) signalent les ESSI à Santé Canada; par conséquent, ces détenteurs ont graduellement cessé de signaler les ESSI à l'Agence. Ainsi, toutes les déclarations des détenteurs d'une AM (comptant pour 0,6 % de toutes les déclarations d'ESSI reçues par l'Agence) ont été exclues du présent rapport.

Depuis 1991, la surveillance active est assurée dans le cadre du programme IMPACT. Le programme IMPACT est un réseau pédiatrique hospitalier financé par l'Agence et administré par la Société canadienne de pédiatrie (21). Ce réseau compte actuellement 12 centres pédiatriques à travers le Canada, où des infirmières, sous la supervision de médecins spécialistes des maladies pédiatriques et(ou) infectieuses, étudient les admissions à l'hôpital pour relever les ESSI cibles, y compris les manifestations neurologiques (p. ex. convulsions et syndrome de Guillain-Barré), les cas de thrombocytopénie, d'abcès ou de cellulite au point de vaccination, d'invagination intestinale (intussusception) et d'autres complications qui auraient pu apparaître après une vaccination et qui ont entraîné une hospitalisation (22,23).

Lors du processus de déclaration, les identificateurs personnels sont supprimés des déclarations d'ESSI avant l'envoi de celles-ci (sur support papier ou informatique) à l'Agence, où les données sont saisies dans le SCSESSI (24). L'étape de la saisie comporte un contrôle de la qualité pour éviter les divergences de données ainsi que repérer et faire concorder les déclarations en double. Les ESSI graves sont recensés en fonction de la définition de cas; les ESSI déclarés et les antécédents médicaux sont codés conformément à la terminologie de MedDRA (Dictionnaire médical international des activités de réglementation; version 17) (25). Les interventions médicales, y compris les médicaments concomitants, sont codées conformément au Système international de classification anatomique thérapeutique chimique. Le codage est suivi d'un examen systématique du cas par des professionnels de la santé dûment formés, qui déterminent la raison principale de la déclaration. Les définitions nationales de cas pour la classification des ESSI tirées du Guide de l'utilisateur du SCSESSI ont été utilisées aux fins de l'analyse médicale des cas (24).

Le nombre et le taux d'ESSI par année, la principale raison de la déclaration, la distribution selon l'âge et le sexe, les issues cliniques, une analyse de tous les ESG, ainsi qu'une liste des dix groupes de vaccins ayant les taux de déclaration les plus élevés étaient les éléments de données de l'analyse. Les résultats du présent rapport sont présentés selon l'année d'administration des vaccins (2013 à 2016).

Analyse des données

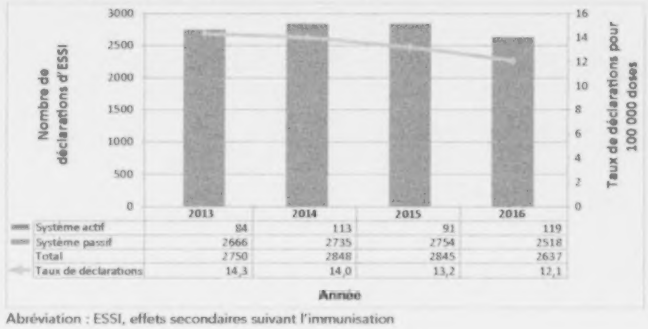
Toutes les déclarations d'ESSI transmises au SCSESSI jusqu'au 14 août 2017 dont la date de vaccination était comprise entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2016 ont été incluses dans le présent rapport. Les données d'une juridiction n'ont pas été incluses dans cette analyse en raison de problèmes techniques de transmission et de réception des données au SCSESSI. Comme ces données n'ont pas été incluses dans le numérateur, la population de cette juridiction n'a pas été retenue dans le dénominateur lors du calcul du taux national pour 100 000 habitants.

Des analyses descriptives ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS Enterprise Guide, version 5.1 (26). Dans la mesure du possible, les taux de déclaration ont été calculés à partir des données sur les doses distribuées fournies par les détenteurs d'une autorisation de mise sur le marché, en vertu d'une entente conclue avec l'Agence. Le nombre de doses distribuées a servi de mesure substitutive pour le nombre de personnes vaccinées dans le calcul des taux pour l'ensemble des vaccins et pour chaque vaccin. Les estimations annuelles de la population de Statistique Canada ont servi de dénominateur pour le calcul des taux lorsqu'un taux ne pouvait pas être calculé à partir des doses distribuées (27).

Résultats

Au total, 11 080 déclarations d'ESSI (2 750 déclarations d'ESSI en 2013, 2 848 en 2014, 2 845 en 2015 et 2 637 en 2016) de 12 provinces et territoires ont été reçues par le SCSESSI de 2013 à 2016. Plus de 80 millions de doses de vaccins ont été distribuées, ce qui représente un taux de déclaration de 12,1 à 14,3 pour 100 000 doses distribuées (**figure 1**).

Figure 1 : Nombre total de déclarations d'effets secondaires suivant l'immunisation et taux de déclaration par année, 2013 à 2016

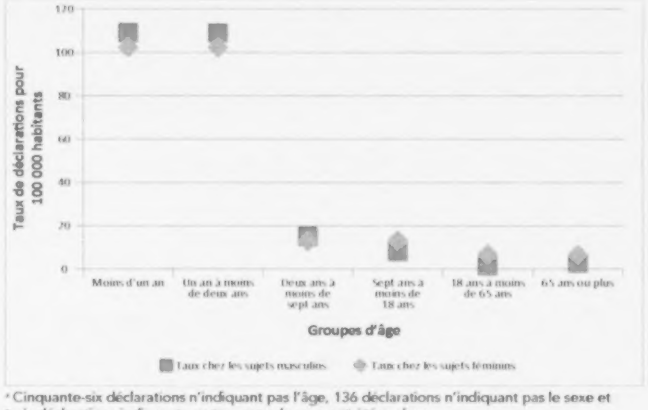


Abréviation : ESSI, effets secondaires suivant l'immunisation

Distribution selon l'âge et le sexe

Les taux de déclaration pour 100 000 habitants, selon le groupe d'âge et le sexe, sont présentés à la **figure 2**. L'âge médian de toutes les déclarations reçues au cours de la période de déclaration était de 12 ans (plage : moins d'un mois à 104 ans). La majorité (56 %) des déclarations d'ESSI concernait des enfants et des adolescents âgés de moins de 18 ans. Le taux de déclarations le plus élevé est observé chez les nourrissons de moins d'un an (121,8 pour 100 000 habitants), suivis des enfants âgés d'un à deux ans (avec un taux de 121,3 pour 100 000 habitants). Des 11 080 déclarations, 63 % concernaient des sujets de sexe féminin. Une prédominance masculine a été observée chez les enfants de moins de sept ans et une prédominance féminine, chez les sujets de sept ans ou plus.

Figure 2 : Proportion des déclarations d'effets secondaires suivant l'immunisation selon le groupe d'âge et le sexe, 2013 à 2016[a]



[a] Cinquante-six déclarations n'indiquant pas l'âge, 136 déclarations n'indiquant pas le sexe et trois déclarations indiquant « autre » pour le sexe ont été exclues

La **tableau 1** présente le nombre de déclarations et les taux de déclaration pour 100 000 habitants selon le groupe d'âge et l'année de vaccination. Pour toutes les années, les taux de déclaration les plus élevés ont été observés dans les groupes de sujets âgés de moins d'un an et de sujets âgés d'un an à moins de deux ans. Les taux fluctuent légèrement d'année en année dans le groupe de sujets âgés de deux à moins de sept ans; chez les sujets âgés de sept ans ou plus, les taux étaient relativement stables les quatre années.

Tableau 1 : Nombre de déclarations d'effets secondaires suivant l'immunisation et taux de déclaration selon le groupe d'âge, 2013 à 2016[a]

Sous-population groupe d'âge	Nombre de déclarations d'ESSI (taux de déclarations pour 100 000 habitants)				
	2013	2014	2015	2016	Toutes les années
Moins de 1 an	396 (117,8)	442 (131,2)	386 (114,0)	425 (124,9)	1 649 (121,8)
1 an à moins de 2 ans	379 (112,6)	399 (117,9)	422 (124,7)	444 (130,6)	1 644 (121,3)
2 ans à moins de 7 ans	313 (18,3)	331 (19,3)	242 (14,1)	213 (12,5)	1 099 (16,0)
7 ans à moins de 18 ans	425 (11,5)	436 (11,8)	453 (12,2)	458 (12,2)	1 772 (11,9)
18 ans à moins de 65 ans	944 (4,8)	1 006 (5,0)	1 028 (5,1)	802 (4,0)	3 780 (4,7)
65 ans ou plus	279 (6,0)	225 (4,7)	306 (6,2)	270 (5,3)	1 080 (5,5)
Tous les âges[a]	2 736 (9,0)	2 839 (9,2)	2 837 (9,1)	2 612 (8,3)	11 024 (8,9)

Abréviation : ESSI, effets secondaires suivant l'immunisation
[a] Cinquante-six déclarations n'indiquant pas l'âge ont été exclues

Principale raison de la déclaration

Lors de l'analyse médicale du cas, la principale raison de la déclaration a été classée dans une catégorie générale d'ESSI, puis dans une sous-catégorie plus précise. Le **tableau 2** liste les catégories générales des ESSI et leurs sous-catégories, selon le nombre total de déclarations. Les principales raisons les plus courantes des déclarations étaient les réactions au niveau du site de vaccination suivies des éruptions cutanées seulement, qui comptaient pour 54 % de l'ensemble des déclarations transmises (8 % de toutes les déclarations d'ESG) de 2013 à 2016.

Tableau 2 : Fréquence des effets secondaires et pourcentage d'effets secondaires graves pour chaque sous-catégorie d'effets secondaires suivant l'immunisation, 2013 à 2016

ESSI général	Sous-catégorie de l'ESSI général	Nombre de déclarations (N = 11 080)	Grave (%)
Réactions allergiques et autres manifestations allergiques	Anaphylaxie	111	100
	Autres manifestations allergiques[a]	1 526	1
	Syndrome oculo-respiratoire	158	1
Infection/ syndrome/ symptômes systémiques (ISS)	Fièvre seulement	52	21
	Infection	182	34
	Syndrome grippal	82	4
	Éruption cutanée accompagnée de fièvre et(ou) d'une autre affection	364	5
	Syndrome indiqué dans les déclarations d'ESSI (p. ex. Kawasaki)	90	79
	Systémique (plusieurs systèmes de l'organisme sont touchés)	389	14

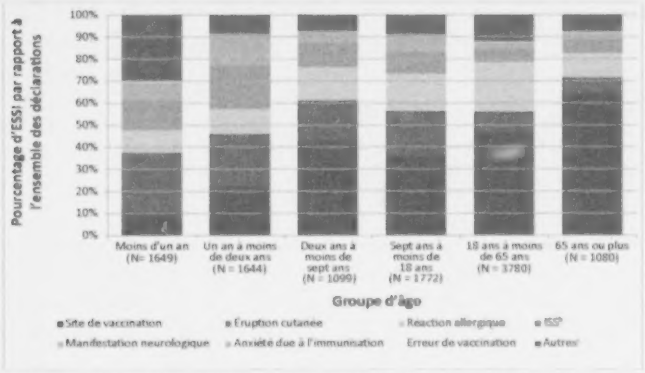
Tableau 2 (suite) : Fréquence des effets secondaires et pourcentage d'effets secondaires graves pour chaque sous-catégorie d'effets secondaires suivant l'immunisation, 2013 à 2016

ESSI général	Sous-catégorie de l'ESSI général	Nombre de déclarations (N = 11 080)	Grave (%)
Manifestations neurologiques	Méningite aseptique	16	81
	Ataxie/cérébellite[b]	9	67
	Paralysie de Bell	29	0
	Encéphalite/ encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD)/myélite	25	87
	Syndrome de Guillain-Barré	32	88
	Autre paralysie durant plus de 1 jour	7	43
	Convulsions	389	48
	Autre manifestation neurologique[c]	94	20
Éruption cutanée seulement	Généralisée	1 493	0
	Localisée	225	0
	Endroit non précisé/ étendue inconnue	122	0
Anxiété due à l'immunisation	Présyncope	31	3
	Syncope	57	2
	Autre manifestation d'anxiété[d]	33	6
Réactions au niveau du site de vaccination	Abcès (infecté ou stérile)	54	11
	Cellulite	907	4
	Enflure importante à un membre[e]	363	1
	Douleur au membre vacciné durant 7 jours ou plus	134	1
	Autre réaction locale[f]	2 691	1
Erreur de vaccination	Erreur de vaccination	9	0
Autres manifestations[g]	Arthralgie	73	5
	Arthrite	36	28
	Manifestation gastro-intestinale	549	3
	Épisode hypotonique-hyporéactif	74	26
	Invagination intestinale (intussusception)	29	83
	Anesthésie/paresthésie	203	2
	Parotidite	9	0
	Pleurs persistants	72	3
	Syndrome de mort subite du nourrisson	6	100
	Mort subite	3	100
	Thrombocytopénie	43	81
	Autres manifestations[h]	327	14

Abréviation : ESSI, effets secondaires suivant l'immunisation
[a] La sous-catégorie « Autres » comprend, sans s'y limiter, l'hypersensibilité et l'urticaire
[b] L'ataxie cérébelleuse est définie par l'apparition soudaine d'une ataxie tronculaire et de troubles de la démarche (22). Notons que l'on suppose ici une absence de signes cérébelleux accompagnés d'autres signes d'encéphalite ou d'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD); dans ce cas, la manifestation serait classée en fonction de la définition de cas de la Brighton Collaboration (23)
[c] La sous-catégorie « Autres » comprend, sans s'y limiter, les phénomènes convulsifs et les migraines
[d] La sous-catégorie« Autres » comprend, sans s'y limiter, les étourdissements et la dyspnée
[e] Une enflure importante d'un segment complet d'un membre proximal et(ou) distal, un « segment » étant la partie comprise entre deux articulations (24)
[f] La sous-catégorie « Autres » comprend, sans s'y limiter, la douleur au site de vaccination et l'enflure au site de vaccination
[g] « Autres » : autres manifestations décrites dans le formulaire de déclaration du Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI).
[h] La sous-catégorie « Autres » comprend, sans s'y limiter, l'adénopathie et l'arthralgie

La **figure 3** présente la répartition des ESSI selon la principale raison et le groupe d'âge indiqués dans la déclaration, déterminés lors de l'analyse médicale du cas. Les réactions au niveau du site de vaccination étaient les effets les plus courants, suivies des éruptions cutanées et des réactions allergiques. Les réactions au niveau du site de vaccination représentaient la majorité des effets dans tous les groupes d'âge, sauf chez les enfants de moins de deux ans. Chez les enfants de moins d'un an, les ESSI les plus souvent signalés étaient classés sous « autres » (ce qui comprenait les sous-catégories telles que les troubles gastro-intestinaux, les pleurs persistants et les épisodes hypotoniques-hyporéactifs), suivis des éruptions cutanées. Chez les enfants âgés d'un an à moins de deux ans, l'ESSI le plus souvent signalé était l'éruption cutanée, suivie des réactions au niveau du site de vaccination et des infections/syndromes/symptômes systémiques (ISS).

Figure 3 : Proportion des principaux effets secondaires suivant l'immunisation déclarés par groupe d'âge, 2013 à 2016[a]



Abréviations : ESSI, effets secondaires suivant l'immunisation; ISS, infection/syndrome/symptômes systémiques; N, nombre

[a] Cinquante-six déclarations n'indiquant pas l'âge sont exclues de cette figure

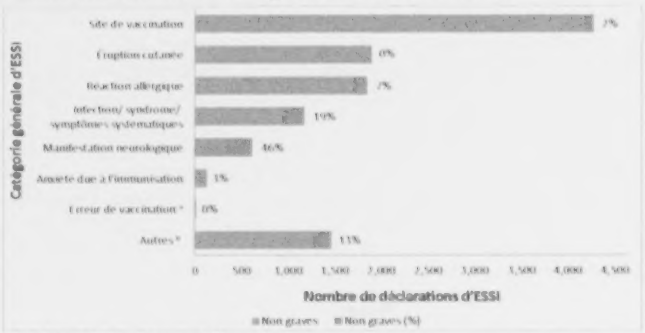
[b] Les ISS sont des manifestations touchant principalement plusieurs systèmes organiques, souvent accompagnées de fièvre. Ces manifestations comprennent des sous-catégories comme des syndromes reconnus (p. ex. le syndrome de Kawasaki, la fibromyalgie), la fièvre seule, le syndrome grippal et les manifestations systémiques (comme la fatigue, le malaise et la léthargie). Elles englobent également les signes d'infection d'une ou de plusieurs parties du corps

[c] Les autres manifestations comprennent l'arthralgie, l'arthrite, l'épisode hypotonique-hyporéactif, l'invagination intestinale (intussusception), les maladies gastro-intestinales, l'anesthésie ou la paresthésie, la parotidite, les pleurs persistants, la thrombocytopénie, le syndrome de mort subite du nourrisson (SMSN) et la mort subite

La **figure 4** présente les catégories générales d'ESSI et la proportion dans chaque catégorie où des effets ont été considérés comme graves. La proportion variait de 0 à 46 %. La proportion d'effets graves était la plus élevée dans la catégorie des manifestations neurologiques (46 %), suivie par celle des ISS (19 %). Notons que les erreurs de vaccination n'apparaissaient que dans un petit nombre de déclarations (neuf déclarations d'ESSI) et dans aucune déclaration d'ESSI grave.

Dans le cas des sujets de moins de 18 ans, 7 % (n = 710) de l'ensemble des déclarations d'ESSI provenaient de la surveillance active. Bien que cette proportion soit petite, elle représente 56 % (n = 398) de toutes les déclarations d'ESSI graves soumises pour ce groupe d'âge, ce qui illustre la contribution du système de surveillance active dans le milieu hospitalier.

Figure 4 : Principaux effets secondaires suivant l'immunisation selon la gravité, 2013 à 2016



Abréviation : ESSI, effets secondaires suivant l'immunisation

[a] Les erreurs de vaccination n'apparaissaient que dans un petit nombre de déclarations (neuf déclarations d'ESSI) et dans aucune déclaration d'ESSI grave

[b] Les autres manifestations comprennent l'arthralgie, l'arthrite, l'épisode hypotonique-hyporéactif, l'invagination intestinale (intussusception), les maladies gastro-intestinales, l'anesthésie ou la paresthésie, la parotidite, les pleurs persistants, la thrombocytopénie, le syndrome de la mort subite du nourrisson et le syndrome de la mort subite

Utilisation des soins de santé

Le **tableau 3** présente le plus haut niveau de soins nécessaire suivant la survenue d'un ESSI. L'utilisation la plus souvent signalée des soins de santé était la visite non urgente dans un établissement de soins (37 %). La plupart des personnes faisant l'objet d'une déclaration d'ESSI (93 %) n'ont pas eu besoin d'être hospitalisées. Dans près de 25 % des cas, aucun soin de santé n'a été demandé.

Tableau 3 : Utilisation des soins de santé en raison d'effets secondaires suivant l'immunisation, 2013 à 2016

Plus haut niveau de soins recouru	Nombre	%
Hospitalisation requise (24 h ou plus)	764	7
Prolongation du séjour à l'hôpital	4	Moins de 1
Visite au service d'urgence	2 126	19
Visite non urgente	4 084	37
Obtention de l'avis d'un professionnel de la santé par téléphone	487	4
Aucun	2 542	23
Inconnu	323	3
Donnée manquante	750	7
Total	11 080	100

Résultat

L'issue clinique au moment de la déclaration pour l'ensemble de ESSI figure au **tableau 4**. La guérison complète a été signalée dans 76 % des déclarations. Dans les cas où la guérison est incomplète au moment de la déclaration (18 %), cette dernière est révisée lorsque l'information est envoyée au SCSESSI.

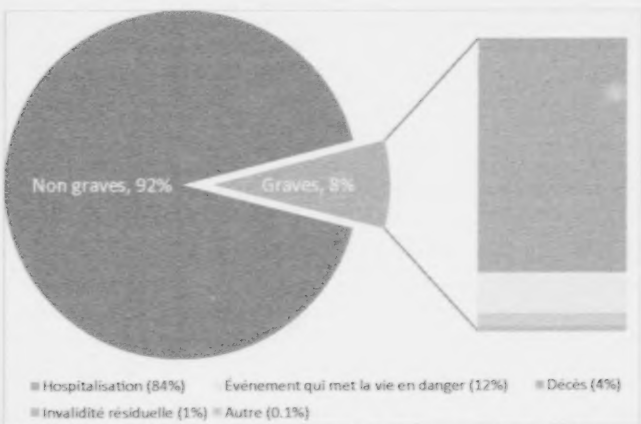
Tableau 4 : Issue clinique au moment de la déclaration dans tous les cas, 2013 à 2016

Résultat	Nombre	%
Guérison complète	8 464	76
Guérison non obtenue au moment de la déclaration	1 948	18
Invalidité/incapacité permanente	12	Moins de 1
Décès	32	Moins de 1
Inconnu	532	5
Donnée manquante	92	Moins de 1
Total	11 080	100

Déclaration d'effets secondaires graves

Dans l'ensemble, il y a eu 892 déclarations d'ESG sur les plus de 80 millions de doses de vaccin distribuées au cours de la période de déclaration. Cela représente un taux de 1,1 pour 100 000 doses distribuées et 8 % de toutes les déclarations d'ESSI durant la période de quatre ans (distribution : de 1,0 à 1,2 déclaration pour 100 000 doses distribuées). La **figure 5** présente la proportion de déclarations d'ESG découlant des hospitalisations (n = 745), des événements qui mettent la vie en danger (n = 103), des décès (n = 32), des invalidités résiduelles (n = 11) et d'autres raisons (n = 1).

Figure 5 : Classification des déclarations d'effets secondaires graves, 2013 à 2016



Note : L'arrondissement des pourcentages donne un total légèrement supérieur à 100 %

Parmi les déclarations d'ESG, les principaux ESSI les plus souvent signalés étaient les convulsions (20,1 %), suivies de l'anaphylaxie (12,4 %). La majorité des ESG a été observée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (80 %). Plus de la moitié de ces ESG touchaient les enfants de moins de deux ans; c'est un résultat auquel on peut s'attendre, en raison du nombre de vaccins administrés aux enfants de ce groupe d'âge pour les protéger au moment où ils sont le plus vulnérables aux maladies évitables par la vaccination.

Dans la majorité des cas d'ESG (73 %), la guérison était complète au moment de la déclaration. Dans environ 15 % (n = 137) des déclarations d'ESG, les patients n'étaient pas complètement rétablis au moment de la déclaration. Ces déclarations sont révisées lorsque le SCSESSI reçoit des renseignements actualisés. Les autres issues faisant l'objet de déclarations d'ESG comprenaient le décès (n = 32; 3,6 %), l'invalidité/incapacité permanente (n = 10; 1,1 %), l'issue inconnue (n = 60; 6,7 %) et les données manquantes concernant l'issue (n = 2; 0,3 %).

Les 32 déclarations de décès ont été rigoureusement examinées, et on a jugé que ces décès n'étaient pas attribuables aux vaccins administrés. Neuf de ces décès (28 %) ont été déclarés dans le plus jeune groupe d'âge (moins d'un an); six étaient attribuables au syndrome de mort subite du nourrisson et trois découlaient d'un état pathologique sous-jacent (soit un infarctus cérébral, un arrêt cardiaque et des complications survenues pendant l'alimentation par sonde naso-gastrique). Sept décès ont été déclarés dans le groupe des enfants âgés d'un à moins de deux ans, dont trois associés à une mort subite, trois causés par une infection non liée au vaccin administré (infection à pneumocoques, infection à *Streptococcus pneumoniae*/à staphylocoques, encéphalite nécrosante) et un attribuable à un problème préexistant (lésion cérébrale). Deux décès attribuables à des états pathologiques sous-jacents (maladie congénitale et lésion cérébrale grave subie à la naissance) ont été déclarés dans le groupe des enfants âgés de deux à moins de sept ans et un décès causé par une affection préexistante (épilepsie), dans le groupe des sujets âgés de sept à moins de 18 ans. Les 13 autres décès concernent des adultes, soit six dans le groupe des 18 à 65 ans et sept dans le groupe des personnes âgées de 65 ans ou plus (distribution : 49-93 ans); toutes ces personnes présentaient un état pathologique préexistant. Les causes de décès énumérées comprenaient les maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, cardiopathie ischémique et athérosclérose), les pneumopathies (maladie pulmonaire obstructive chronique, asthme), les affections du système nerveux central (démence, encéphalite associée à H1N1, paralysie cérébrale et empyème intracrânien), les tumeurs malignes (cancer du poumon et du sein), l'immunodépression et le diabète de type 2.

Dix groupes de vaccins associés aux plus hauts taux de déclarations d'ESSI

Lors d'une visite de vaccination, un ou plusieurs vaccins peuvent être administrés. Pour l'ensemble des 11 080 déclarations, 18 134 vaccins avaient été administrés, soit une moyenne de deux vaccins par déclaration (distribution : de 1 à 6). Le **tableau 5** indique les 10 groupes de vaccins associés aux taux de déclarations les plus élevés et 1) le nombre et le taux de déclarations d'ESSI pour chaque vaccin (administré seul ou en association avec d'autres vaccins), 2) le nombre et la proportion de déclarations en lien avec un vaccin administré seul et 3) le nombre et le taux de déclarations d'ESG associés à l'administration de ce vaccin seul. Le vaccin conjugué contre le méningocoque du groupe C était associé au taux de déclarations d'ESSI le plus élevé, soit de 91,6 pour 100 000 doses distribuées (n = 1 346), dont la vaste majorité était constituée d'effets non graves. Bien que le vaccin conjugué contre le méningocoque du groupe C soit associé au taux le plus élevé, le nombre le plus élevé de déclarations d'ESSI concernait le vaccin antigrippal (n = 3 405; 7,1 pour 100 000 doses distribuées; données non présentées).

Tableau 5 : Liste des 10 principaux groupes de vaccins pour l'ensemble des déclarations d'effets secondaires suivant l'immunisation et nombre total de déclarations et d'effets secondaires graves en lien avec le vaccin administré seul, 2013 à 2016

Groupe de vaccins	Nom commercial des vaccins	Taux de déclarations pour 100 000 doses distribuées		Déclarations pour un vaccin administré seul		Déclarations d'ESG pour un vaccin administré seul[a]	
		N	%	N	%	N	Taux[a]
Vaccins conjugués contre le méningocoque du groupe C	Meningitec[MD] Menjugate[MD] NeisVac-C[MD]	1 346	91,6	33	2	4	0,3
Diphtérie, anatoxine tétanique, coqueluche acellulaire, antipolio-myélitique inactivé	Quadracel[MD] Infanrix[MD]-IPV	167	76,8	92	55	4	1,8
Diphtérie, anatoxine tétanique, coqueluche acellulaire, hépatite B, antipolio-myélitique inactivé, *Hæmophilus influenzæ* de type B	INFANRIX hexa[MD]	462	65,9	35	8	2	0,3
Antipneumo-coccique conjugué	Prevnar[MD] Synflorix[MC] Prevnar[MD] 13	2 098	64,4	64	3	5	0,2
Rougeole, oreillons, rubéole, varicelle	Priorix-Tetra[MD] ProQuad[MD]	1 075	59,8	86	8	11	0,6
Méningocoque du groupe B	Bexsero[MD]	212	57,1	160	75	17	4,6
Vaccin conjugué contre *Hæmophilus* b	ACT-HIB[MD] Hiberix[MD] suspension PedvaxHib[MD]	39	45,9	4	10	0	0,0
Rage	IMOVAX[MD] Rabies RabAvert[MD]	80	43,2	64	80	4	2,2
Polysaccharides de pneumocoques	Pneumo[MD] 23 Pneumovax[MD] 23	915	42,9	452	50	28	1,3
Diphtérie, anatoxine tétanique, coqueluche acellulaire, antipoliomyélitique inactivé, *Hæmophilus influenzæ* de type B	Pediacel[MD] Infanrix[MD] – IPV/HIB Pentacel[MC]	1 512	40,7	422	28	38	1,0

Abréviations : ESG, effet secondaire grave; N, nombre
[a] Le taux de déclaration est par 100 000 doses distribuées

Discussion

De 2013 à 2016, le taux annuel moyen de déclarations d'ESSI était de 13,4 pour 100 000 doses distribuées (distribution : de 12,1 à 14,3) ou de 8,9 pour 100 000 habitants. Ce taux est inférieur à celui signalé dans le rapport annuel de 2012 du SCSESSI, qui était de 10,1 pour 100 000 habitants (17) et à celui du rapport annuel australien de 2015, qui était de 12,3 pour 100 000 habitants (28). Selon les estimations, les données manquantes d'une région auraient compté pour 2 000 déclarations d'ESSI au cours des quatre années; nous avons donc recalculé le taux pour 100 000 habitants, et les taux globaux étaient encore inférieurs à ceux de 2012. Les différences quant aux taux de déclarations canadiens peuvent être attribuables à une sous-déclaration, à l'utilisation de vaccins combinés chez les enfants, ce qui pourrait se traduire par un nombre moins élevé de déclarations (p. ex. les vaccins contre la rougeole, la rubéole et les oreillons [RRO] et les vaccins contre la varicelle ont été combinés en un vaccin RROV), à des variations dans les déclarations de manifestations légères attendues, ainsi qu'à l'exclusion des déclarations des détenteurs d'une AM de la présente analyse. En outre, on peut s'attendre à ce que les structures de déclaration soient différentes en Australie. Aucun problème d'innocuité des vaccins ni aucune hausse de la fréquence ou de la gravité des effets secondaires attendus n'ont été observés au cours de la période de déclaration.

La majorité des déclarations d'ESSI concernait des vaccins administrés à des nourrissons et à de jeunes enfants. De tels résultats étaient prévisibles, étant donné que ce groupe d'âge reçoit de nombreux vaccins – lors d'une seule visite et à de courts intervalles –, ce qui offre aux fournisseurs de soins de santé plusieurs occasions de faire des déclarations. Une plus grande proportion (63 %) des déclarations concernait des sujets féminins. Ce résultat est comparable à d'autres constats, révélant que les femmes de la population adulte signalent invariablement plus d'effets secondaires (7-17,29). Les différences observées entre les sexes en fonction de l'âge peuvent aussi être en partie expliquées par une plus importante couverture vaccinale chez les femmes (30). Les différences propres au sexe étaient significatives ($p < 0,05$) chez les sujets de sept ans et plus, le taux de déclarations d'ESSI observé chez les sujets féminins étant supérieur à celui des sujets masculins. Ces différences cadrent avec celles d'autres études portant sur les différences quant aux taux de déclarations d'ESSI propres au sexe (29,31,32). Parmi les enfants âgés de sept ans ou moins, on comptait plus de déclarations d'ESSI chez les sujets masculins que chez les sujets féminins; cependant, cette différence n'était pas significative.

La majorité des effets secondaires déclarés à la suite de l'administration d'environ 80 millions de doses de vaccins distribuées au Canada était constituée de réactions non graves et attendues au niveau du site de vaccination, comme la douleur et la rougeur, l'éruption cutanée, ainsi que de réactions allergiques, comme l'hypersensibilité. Au cours de la période de quatre ans, 8 % des ESSI déclarés étaient des effets secondaires graves. Cette proportion est légèrement plus élevée que celle signalée aux États-Unis durant la même période (5 %) et comparable à celle des années antérieures au Canada, mais est inférieure à celle observée en Australie en 2015 (15 %) (17,28,33). La majorité des ESG touchaient les enfants et les adolescents, ce qui peut en

partie s'expliquer par le programme IMPACT, qui représente plus de la moitié de l'ensemble des déclarations d'ESSI relatives aux sujets de moins de 18 ans et qui cible des effets particuliers chez les enfants (20,34). Au moment de la déclaration, la majorité des cas d'ESG étaient complètement guéris. On a jugé qu'aucun des 32 décès déclarés au cours de la période de quatre ans n'était attribuable aux vaccins administrés.

Limites

La surveillance passive des ESSI est sujette à certaines limites, comme la sous-déclaration, l'incertitude quant à la validité du diagnostic d'un effet signalé, le manque de renseignements concernant d'autres causes possibles, comme un état pathologique sous-jacent ou des médicaments concomitants, ainsi que les différentes pratiques en matière de déclaration d'une région à l'autre du Canada, qui pourraient entraîner une surdéclaration ou une sous-déclaration des ESSI légers dans certaines provinces et certains territoires. Malgré ces limites, la surveillance passive est utile pour détecter d'éventuels signalements relatifs aux vaccins, qui peuvent alors faire l'objet d'enquête et être vérifiés. La saisonnalité n'a pas été analysée en tant que variable potentielle dans le présent rapport.

La surveillance active a aussi des limites. Le programme IMPACT cible des ESSI préétablis (comme les convulsions), ce qui peut limiter la capacité de ce programme de repérer de nouvelles réactions indésirables aux vaccins. En outre, le programme IMPACT est axé sur les cas d'enfants hospitalisés, ce qui signifie que seuls les cas les plus graves sont détectés. Enfin, le programme IMPACT n'est pas exhaustif, car il ne couvre que 90 % des lits et des hospitalisations pédiatriques en soins tertiaires au Canada (23,34). Malgré ces limites, ce programme peut jouer un rôle important dans la surveillance de l'innocuité des vaccins, en repérant de façon active des ESSI graves ciblés dans la population pédiatrique.

De plus, il est impossible de déterminer le nombre de doses administrées dans la population; par conséquent, on se sert soit des doses distribuées, soit des statistiques de la population comme dénominateur. L'utilisation des doses distribuées peut entraîner une sous-estimation des taux, car on ne tient pas compte des pertes. En outre, les doses distribuées au cours d'une année peuvent ne pas être administrées cette même année, ce qui réduit d'autant plus l'exactitude du dénominateur des doses distribuées. Malgré ces limites, un dénominateur fondé sur les doses distribuées a servi au calcul des taux dans le présent rapport, car un dénominateur fondé sur la population suppose une distribution similaire des doses de vaccin dans les sous-groupes de la population, même si ce n'est peut-être pas systématiquement le cas.

Conclusion

Le Canada dispose d'un système de surveillance des vaccins exhaustif qui a permis de relever un taux moyen de déclaration d'ESSI de 8,9 pour 100 000 habitants. On n'a observé aucun problème inattendu d'innocuité des vaccins ni aucune augmentation de la fréquence ou de la gravité des effets secondaires attendus. La majorité des ESSI déclarés était attendue et de nature bénigne; on n'a observé aucun effet secondaire grave ni aucune hausse du taux d'effets secondaires graves inattendus. Les vaccins commercialisés au Canada continuent d'avoir un excellent profil d'innocuité.

Déclaration des auteurs

N. A. – Conceptualisation, méthodologie, validation, rédaction – ébauche initiale
K. W. – Rédaction – examen et révision, supervision
M. F. – Conceptualisation, méthodologie, validation, logiciel, analyse officielle, rédaction – ébauche initiale, rédaction – examen et révision
C. C. – Logiciel, analyse officielle, validation, rédaction – ébauche initiale, rédaction – examen et révision
H. A. – Validation, rédaction – examen et révision, supervision
K. J. – Rédaction – examen et révision

Conflit d'intérêts

Aucun.

Remerciements

La production du présent rapport ne serait pas possible sans la contribution du public, des professionnels de la santé publique et des autorités sanitaires locales, régionales, provinciales et territoriales, qui ont transmis des déclarations au SCSESSI ni sans la collaboration continue des membres du Groupe de travail sur la vaccinovigilance. Nous tenons également à remercier les membres de ce groupe pour leurs commentaires et leur soutien tout au long de l'élaboration de ce rapport. Nous remercions chaque personne qui prend le temps de soumettre une déclaration d'ESSI pour sa contribution à l'innocuité des vaccins au Canada.

Financement

Ce travail a été entièrement financé par l'Agence de la santé publique du Canada.

Références

1. Huston P. Does Canada need to improve its immunization rates? Can Fam Physician 2017 Jan;63(1):e18. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28115454?dopt=Abstract)
2. Gouvernement du Canada. Taux de vaccination des enfants canadiens : faits saillants de l'Enquête sur la couverture vaccinale nationale des enfants. ASPC : 25 avril 2018. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/2015-enquete-couverture-vaccinale-nationale-enfants.html#a1
3. Duclos P. La vaccinovigilance au Canada : Est-elle aussi robuste qu'elle le pourrait? Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2014;40(Suppl 3):2–6. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-

rmtc/numero-mensuel/2014-40/rmtc-volume-40-s-3-4-decembre-2014/rmtc-volume-40-s-3-4-decembre-2014-4.html

4. Agence de la santé publique du Canada. Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation. ASPC : 9 décembre 2016. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/systeme-canadien-surveillance-effets-secondaires-suivant-immunisation.html
5. Agence de la santé publique du Canada. Guide canadien d'immunisation: Partie 2–Innocuité des vaccins. ASPC: 1er septembre 2016. www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian- immunization-guide-part-2-vaccine-safety/page-2-vaccine-safety.html
6. Gouvernement du Canada. Renseignements sur l'immunisation - provinces et territoires. Agence de la santé publique du Canada: 19 janvier 2018. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/renseignements-immunisation-provinces-et-territoires.html
7. Koch J, Leet C, McCarthy R, Carter A, Cuff W; Disease Surveillance Division, Bureau of Communicable Disease Epidemiology, Laboratory Centre for Disease Control. Adverse events temporally associated with immunizing agents: 1987 report. CMAJ 1989 Nov;141(9):933–7. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2804852?dopt=Abstract)
8. Duclos P, McCarthy R, Koch J, Carter A; Bureau of Communicable Disease Epidemiology, Laboratory Centre for Disease Control. Effets secondaires reliés dans le temps à des agents immunisants (année 1988). Rapport hebdomadaire des maladies au Canada. 1990;16(32):157-66. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2208346?dopt=Abstract)
9. Duclos P, Koch J, Hardy M, Carter A, McCarthy R; Bureau of Communicable Disease Epidemiology, Laboratory Centre for Disease Control. Effets secondaires reliés dans le temps à des agents immunisants (année 1989). Rapport hebdomadaire des maladies au Canada. 1991;17(29):147-52. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1913934?dopt=Abstract)
10. Duclos P, Pless R, Koch J, Hardy M. Adverse events temporally associated with immunizing agents. Can Fam Physician 1993 Sep;39:1907–13. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8219839?dopt=Abstract)
11. Division de l'immunisation à l'enfance. Bureau de l'épidemiologie des maladies transmissibles (BEMT) au Laboratoire de lutte contre la maladie. Effets secondaires reliés dans le temps à des agents immunisants (année 1991). RMTC. 1993;19-20:168-179. http://publications.gc.ca/collections/collection_2016/aspc-phac/HP3-1-19-20.pdf
12. Bentsi-Enchill A, Hardy M, Koch J, Duclos P. Childhood Immunization Division, Bureau of Communicable Disease Epidemiology, Laboratory Centre for Disease Control. AEffets secondaires reliés dans le temps à des vaccins – (rapport de 1992). Relevé des maladies transmissibles au Canada. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7663460?dopt=Abstract)
13. Division of immunization, Bureau of Infectious Diseases, Laboratory Centre for Disease Control. Rapport sur l'immunisation au Canada, 1996. Chapitre 9. Surveillance des incidents indésirables associés au moment de l'administration du vaccin. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 1997;23(Suppl 4):S24-7. http://publications.gc.ca/collections/collection_2016/aspc-phac/HP3-1-23-S4-eng.pdf
14. Canadian National Report on Immunization, 1997. Paediatr Child Health. 1998;3(Suppl B):25B-28B.
15. 1998 National Report (interim) on immunization Vaccine Safety Issues and Surveillance. Paediatr Child Health. 1999;4(Suppl C):26C-9C.
16. Agence de la santé publique du Canada. Rapport national sur l'immunisation au Canada, 2006. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2006;32(Suppl 3):1-44. http://publications.gc.ca/collections/Collection/HP3-3-32S3E.pdf
17. Law BJ, Laflèche J, Ahmadipour N, Anyoti H. Rapport annuel du Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI) pour les vaccins administrés en 2012. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2014;40(Suppl 3):S7- S21. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-rmtc/numero-mensuel/2014-40/rmtc-volume-40-s-3-4-decembre-2014/rmtc-volume-40-s-3-4-decembre-2014-5.html
18. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) and World Health Organization. (WHO). Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Geneva, Switzerland: CIOMS and WHO; 2012. www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf
19. International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited reporting E2A. Current Step 4 version. ICH: Oct 27, 1994. www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf
20. Agence de la santé publique du Canada. Déclaration de manifestations cliniques inhabituelles (mci) à la suite d'une immunisation. ASPC; Sept, 2016. https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/raefi-dmcisi-fra.pdf
21. Société canadienne de pédiatrie. Programme canadien de surveillance active de l'immunization (IMPACT). 2001-2016. https://www.cps.ca/fr/impact
22. Morris R, Halperin SA, Déry P, Mills E, Lebel M, MacDonald N, Gold R, Law BJ, Jadavji T, Scheifele D, Marchessault V, Duclos P. IMPACT monitoring network: A better mousetrap. Can J Infect Dis 1993 Jul;4(4):194–5. https://doi.org/10.1155/1993/262508. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22346446?dopt=Abstract)
23. Scheifele DW, Halperin SA; CPS/Health Canada, Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Immunization Monitoring Program, Active: a model of

active surveillance of vaccine safety. Semin Pediatr Infect Dis 2003 Jul;14(3):213–9. https://doi.org/10.1016/S1045-1870(03)00036-0. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913834?dopt=Abstract)

24. Groupe de travail sur la vaccinovigilance et l'Agence de la santé publique du Canada. Déclaration de manifestations cliniques inhabituelles (MCI) à la suite d'une immunisation au Canada : Guide de l'utilisateur pour remplir et soumettre les rapports de déclaration de MCI. Août 2011. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/guide-utilisateur-remplir-soumettre-rapports-declaration-mci.html
25. International Conference on Harmonisation (ICH). Support Documentation. Medical Dictionary for Regulatory Activities. www.meddra.org/how-to-use/support-documentation?current
26. SAS Enterprise Guide version 5.1. Cary, NC, USA: SAS Institute Inc., Copyright 2012. All Rights Reserved.
27. Statistique Canada. Estimations de la population au 1er juillet, par âge et sexe (Table 17-051-0001). CANSIM (base de données). https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1710000501&request_locale=fr
28. Day A, Wang H, Quinn H, Cook J, Macarthy K. Annual report: surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2015. Commun Dis Intell 2017;41(3):E264–78. http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cdi4103-I
29. Harris T, Nair J, Fediurek J, Deeks SL. Assessment of sex-specific differences in adverse events following immunization reporting in Ontario, 2012-15. Vaccine 2017 May;35(19):2600–4. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.035. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28365252)
30. Agence de la santé publique du Canada. Couverture vaccinale des adultes canadiens : résultats de l'Enquête nationale sur la vaccination des adultes de 2014 (ENVA). ASPC: 2016. https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/vaccine-uptake-canadian-adults-results-2014-adult-national-immunization-coverage-survey.html
31. Zhou W, Pool V, Iskander JK, English-Bullard R, Ball R, Wise RP, Haber P, Pless RP, Mootrey G, Ellenberg SS, Braun MM, Chen RT. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)--United States, 1991-2001. MMWR Surveill Summ 2003 Jan;52(1):1–24. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12825543?dopt=Abstract)
32. Lawrence GL, Aratchige PE, Boyd I, McIntyre PB, Gold MS. Annual report on surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2006. Commun Dis Intell Q Rep 2007 Sep;31(3):269–82. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17974219?dopt=Abstract)
33. Health Service (PHS). Food and Drug Administration (FDA) / Centers for Disease Control (CDC), Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 1990 - last month, CDC WONDER Online Database. https://wonder.cdc.gov/vaers.html
34. Bettinger JA, Halperin SA, Vaudry W, Law BJ, Scheifele DW; Le programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT) : Surveillance active des effets secondaires suivant l'immunisation et des maladies évitables par la vaccination. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2014;40(Suppl 3):41-4. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29769912?dopt=Abstract)

Cas de fièvre par morsure de rat sur l'île de Vancouver, 2010 à 2016

BN Hryciw[1], CP Wright[1], K Tan[1,2]*

Affiliations

[1] Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique)

[2] Agency for Pathology and Laboratory Medicine de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique)

***Correspondance :** kennard.tan@bccss.org

Résumé

Contexte : La fièvre par morsure de rat (FMR) est une infection bactérienne zoonotique rare causée par *Streptobacillus moniliformis* et *Spirillum minus*, naturellement présents dans les voies respiratoires des rongeurs. Récemment, de multiples cas de FMR ont été observés sur l'île de Vancouver (Colombie-Britannique).

Objectif : Analyser une série de cas de FMR observés sur l'île de Vancouver entre 2010 et 2016 afin de caractériser l'épidémiologie, le tableau clinique, la microbiologie et le traitement de la FMR.

Méthodologie : Les cas ont été recensés grâce à une recherche sur le diagnostic au moment du congé et d'information du laboratoire de microbiologie. Des renseignements cliniques ont été recueillis lors de l'examen des dossiers médicaux électroniques et papier des hôpitaux effectué par Island Health.

Résultats : Onze cas de FMR ont été recensés sur l'île de Vancouver entre 2010 et 2016. La plupart des cas de FMR ont été confirmés par l'identification de *S. moniliformis* par culture ou technique moléculaire. Tous les cas présentaient une fièvre et un sous-ensemble de cas présentait au moins un des symptômes suivants : myalgie, éruption cutanée, polyarthralgie, épanchement articulaire et vomissements. Tous les cas ont été traités avec succès par la pénicilline, la ceftriaxone ou la doxycycline. Sept cas ont nécessité une hospitalisation, mais aucun décès ni aucune morbidité significative n'a été observé.

Conclusion : Il s'agit de la série de cas de FMR la plus importante au Canada. Les cliniciens doivent maintenir un indice de suspicion élevé lors du diagnostic, et une intervention précoce est nécessaire pour prévenir la morbidité et la mortalité.

Citation proposée : Hryciw BN, Wright CP, Tan K. Cas de fièvre par morsure de rat sur l'île de Vancouver, 2010 à 2016. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2018;44(9);243–7. https://doi.org/10.14745/ccdr.v44i09a05f

Mots-clés : fièvre par morsure de rat, infection zoonotique, Streptobacillus moniliformis, Spirillium minus, résumé graphique

Introduction

La fièvre par morsure de rat (FMR) est une infection zoonotique rare causée par les bacilles à gram négatif *Streptobacillus moniliformis* et *Spirillium minus* (1,2). Ces bactéries font partie de la flore commensale (p. ex. la flore buccale normale) des rats domestiques et de laboratoire en bonne santé (3).
S. moniliformis est l'agent pathogène prédominant en Amérique du Nord, tandis que *S. minus* est plus répandu en Asie, où la FMR est également appelée « sodoku » (4,5). La FMR porte bien son nom, car l'infection se transmet généralement par morsure de rongeurs; cependant, elle peut également se transmettre par griffure ou par contact mucocutané avec la salive, l'urine ou les excréments de rongeurs (4). Historiquement, la population à risque de FMR était limitée au personnel de laboratoire et aux personnes de statut socio-économique inférieur (6).
La domestication des rongeurs a mené à l'élargissement de l'épidémiologie de la FMR pour inclure les propriétaires de rongeurs domestiques et les employés d'animaleries (6,7). En raison de la manipulation plus fréquente des rongeurs, une augmentation concomitante des morsures a été observée. Dans un rapport, le nombre estimé de morsures de rat aux États-Unis est de 40 000 par année, dont 2 % causent une infection (8). Des études précédentes ont révélé que la FMR constitue un enjeu de santé publique significatif et prenant de l'ampleur; par conséquent, il est nécessaire de mieux comprendre la FMR sur le plan clinique (5,9).

Tableau clinique, diagnostic et traitement

À la suite de l'inoculation de l'agent pathogène, la période d'incubation de *S. moniliformis* est habituellement de moins de sept jours, mais varie de trois jours à trois semaines (4).
La FMR est généralement caractérisée par des symptômes manifestes, soit la fièvre, les frissons, les éruptions cutanées et la

polyarthralgie. Les autres symptômes peuvent inclure la fatigue, les vomissements, la myalgie, les céphalées et la pharyngite (10). Comme les symptômes sont non spécifiques et variables, le diagnostic clinique de FMR n'est souvent pas établi si les antécédents d'exposition à des rongeurs ne sont pas connus. Le tableau clinique des infections par *S. minus* est légèrement différent, caractérisé par une induration et une ulcération possible au site de la morsure et par une adénopathie connexe après une incubation de 14 à 18 jours (4). Les complications de la FMR non traitée comprennent l'apparition d'une myocardite, d'une péricardite, d'une méningite, d'une amniotite et d'abcès dans divers organes, ainsi que le décès touchant jusqu'à 13 % des cas (11-14).

Le diagnostic de FMR en laboratoire de microbiologie est souvent difficile à établir et retardé en raison de la nature complexe des bacilles *S. moniliformis* et *S. minus* (1,4). La culture des micro-organismes est lente et leur croissance peut être inhibée par des substances présentes dans le milieu de culture. Heureusement, les micro-organismes sont habituellement sensibles à divers antibiotiques, dont les bêta-lactamines, la clindamycine, l'érythromycine et la tétracycline (3,4). Parmi ceux-ci, le traitement recommandé est la pénicilline (15).

Contexte canadien

Les signalements de cas de FMR au Canada ont rarement été documentés avant 2002 (16), bien que des cas aient été décrits au Canada dès la première moitié du 20e siècle (17,18). Par la suite, un total de sept cas d'infection par *S. moniliformis* ont été signalés au Canada, principalement en Ontario et au Québec (16,19-21). Plus récemment en 2013, un seul cas a été signalé sur l'île de Vancouver (22). En incluant ce cas récent, nous avons observé plusieurs cas confirmés de FMR sur l'île de Vancouver depuis 2010.

L'objectif de cette étude de série de cas est de décrire l'étiologie, l'épidémiologie et les caractéristiques cliniques de la FMR au sein de la population de l'île de Vancouver entre 2010 et 2016. Les objectifs secondaires consistent à examiner l'issue clinique des patients, dont la longueur du séjour à l'hôpital, le traitement administré et les séquelles.

Méthodologie

Contexte et population

Island Health est une autorité régionale de santé qui fournit des soins hospitaliers et d'urgence aux 765 000 résidents de l'île de Vancouver. Les cas de FMR ont été recensés grâce à l'interrogation du système Enterprise Data Warehouse d'Island Health. Plus précisément, l'interrogation de la Base de données sur les congés des patients au sujet des patients admis selon les codes de diagnostic de la CIM-10-CA (Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, dixième révision, Canada) pour la « streptobacillose » (A25.1) ou « fièvre causée par morsure de rat, sans précision » (A25.9), ainsi que le système d'information du laboratoire de microbiologie sur *S. moniliformis* ou *S. minus* entre janvier 2010 et décembre 2016. Les patients ayant reçu une confirmation microbiologique de *S. moniliformis* ou de *S. minus*, ou ceux ayant été exposés à des rongeurs et présentant un syndrome clinique compatible ont été inclus dans la série de cas. Les données ont été recueillies à partir des examens rétrospectifs des dossiers médicaux des cas recensés concernant les caractéristiques cliniques au moment de la consultation, le traitement administré et les résultats cliniques. Cette étude a exigé et obtenu l'approbation des comités d'éthique de la recherche.

Collecte et analyse des données

Des renseignements épidémiologiques et cliniques sur les cas recensés ont été recueillis à partir des dossiers médicaux électroniques et papier des hôpitaux. Plus particulièrement, les auteurs ont tenté de compiler, le cas échéant, toute information concernant la source d'exposition, y compris le contexte d'interaction, notamment les morsures, les griffures ou le contact avec des rongeurs domestiques, de laboratoire ou sauvages. Les données sur la population ont été analysées à l'aide de statistiques descriptives afin d'estimer l'épidémiologie, les caractéristiques cliniques et les issues cliniques entre les patients.

Résultats

Onze cas de FMR ont été recensés sur l'île de Vancouver entre 2010 et 2016 (**tableau 1**). L'âge médian des patients au moment du diagnostic était de 20 ans, allant de cinq à 57 ans. Les cas ont été divisés sans biais significatif lié au genre, avec cinq hommes et six femmes. Neuf patients ont signalé une exposition à des rongeurs (82 %); il s'agissait de rats domestiques dans tous les cas. Parmi les cinq cas ayant des griffures et/ou des morsures documentées, trois ont fourni la date de la morsure ou de la griffure. Le temps écoulé entre l'exposition et la consultation d'un pourvoyeur de soins de santé était de sept, huit et 19 jours.

Les signes et les symptômes signalés lors de la consultation initiale ont été inclus pour les 11 cas. Une fièvre, au moins intermittente, a été signalée dans tous les cas (100 %). Les signes et les symptômes marqués comprenaient une polyarthralgie dans cinq cas (45 %), des éruptions cutanées dans trois cas (27 %) et des épanchements articulaires dans trois cas (27 %). Les autres symptômes courants comprenaient des vomissements (36 %), la myalgie (18 %), des frissons (18 %) et la dorsalgie (18 %). Deux cas (18 %) de complications possibles ou avérées ont été signalés : un cas ayant développé une septicémie et l'autre étant soupçonné d'avoir développé un érythème noueux, bien qu'aucune autre donnée n'ait été fournie par la suite.

Dix (91 %) des 11 cas ont été confirmés par un diagnostic microbiologique, et le cas restant a été confirmé par un diagnostic clinique basé sur les antécédents et les symptômes. Des hémocultures ont été réalisées pour tous les cas dans un milieu d'hémoculture standard, milieux BD BACTEC Plus Aerobic et BD BACTEC Lytic Anaerobic (Becton Dickinson, Sparks, Maryland). Huit (73 %) cultures étaient positives à l'égard de *S. moniliformis*. Deux autres cas ont été recensés en raison de la présence de l'acide ribonucléique (ARN) 16S de *S. moniliformis* dans le milieu d'hémoculture négatif ou à partir d'une aspiration articulaire. Dans un cas d'hémoculture positive, on a également pu identifier *S. moniliformis* par l'analyse de l'ARN 16S dans un échantillon de liquide provenant d'un épanchement articulaire du genou. En ce qui concerne les quatre cas les plus récents avec

Tableau 1 : Cas signalés de fièvre par morsure de rats sur l'île de Vancouver de 2010 à 2016

Âge (années) / sexe	Exposition à des rats[a]; voie d'inoculation	Incubation	Diagnostic; agent pathogène	Caractéristiques cliniques et complications	Schéma thérapeutique	N[bre] de jours d'antibiothérapie[b]
5/H	+ ; NS	Inconnue	Culture -, ARN 16S +; *S. moniliformis*	Fièvre, vomissements	Ceftriaxone, pénicilline	7 (4 j IV)
7/F	+ ; NS	Inconnue	Culture -, ARN 16S +; inconnu	Fièvre, éruption cutanée, polyarthralgie, vomissements, épanchement articulaire, septicémie	Gentamicine, pénicilline	14 (7 j IV)
14/F	+ ; morsure et griffure	7 jours	Culture +; *S. moniliformis*	Fièvre, myalgie, frissons	Ceftriaxone, amoxicilline	16 (6 j IV)
17/F	NS ; NS	Inconnue	Culture +; *S. moniliformis*	Fièvre, dorsalgie	Ceftriaxone	Inconnue
17/H	+ ; griffure	Inconnue	Culture +, ARN 16S +; *S. moniliformis*	Fièvre, polyarthralgie, épanchement articulaire	Ceftriaxone	42 (42 j IV)
20/H	NS ; NS	Inconnue	Culture +; *S. moniliformis*	Fièvre, éruption cutanée, polyarthralgie, dorsalgie	Ceftriaxone, pénicilline	14 (7 j IV)
21/F	+ ; morsure	Inconnue	Culture +; *S. moniliformis*	Fièvre, épanchement articulaire	Ceftriaxone, pénicilline	11 (4 j IV)
21/H	+ ; NS	Inconnue	Culture +; *S. moniliformis*	Fièvre, myalgie	Doxycycline	14 (0 j IV)
28/F	+ ; NS	Inconnue	Culture +; *S. moniliformis*	Fièvre, éruption cutanée, polyarthralgie, vomissements, diarrhée, pharyngite	Pénicilline	21 (3 j IV)
30/F	+ ; griffure	8 jours	Culture +; *S. moniliformis*	Fièvre, polyarthralgie, vomissements, maux de tête, érythème noueux soupçonné	Ceftriaxone	28 (28 j IV)
57/H	+ ; morsure	19 jours	Culture -, ARN 16S +; *S. moniliformis*	Fièvre, frissons	Ceftriaxone, doxycycline	38 (28 j IV)

Abréviations : ARN, acide ribonucléique; F, femme; H, homme; J-jour; IV, intraveineux; NS, non signalée; *S. moniliformis*, *Streptobacillus moniliformis*; -, négatif; +, positif;
[a] Exposition à des rats domestiques dans tous les cas
[b] Durée du traitement intraveineux entre parenthèses

hémocultures positives, les flacons d'hémoculture se sont révélés positifs au cours des 24 heures d'incubation, et les sous-cultures réalisées en milieu solide ont démontré une croissance localisée de colonies dans les 48 heures. *S. moniliformis* a été identifié par spectrométrie de masse à temps de vol par désorption-ionisation laser assistée par matrice (MALDI-TOF; Bruker Daltonics, Billerica, Massachusetts) dans ces quatre cas. Une épreuve de sensibilité non normalisée a révélé que les micro-organismes de ces quatre cas étaient sensibles à la pénicilline et à la ceftriaxone.

Sept cas ont nécessité une hospitalisation; la durée médiane du séjour était de cinq jours, variant de trois à 17 jours. Les schémas thérapeutiques complets ont été documentés pour tous les cas à l'exception d'un seul, dont on connaissait l'antibiotique, mais pas la durée du traitement (tableau 1). Dix cas (91 %) ont reçu des bêta-lactamines par voie intraveineuse comme traitement initial, la ceftriaxone étant l'antibiotique le plus souvent utilisé en consultation interne et externe. Le cas restant a reçu de la doxycycline en monothérapie, par voie orale, en partie en raison de l'allergie documentée du patient à la pénicilline. Dans neuf cas (82 %), des antibiotiques individuels ont été utilisés, tandis que dans deux cas (18 %), une association d'antibiotiques a été utilisée comme traitement empirique avant un ajustement en fonction des sensibilités. La durée totale médiane et moyenne de l'antibiothérapie était de 14 jours, mais variait de sept à 42 jours. Chez tous les patients traités par antibiothérapie, le traitement comprenait des antibiotiques en sevices externes par voie intraveineuse ou par voie orale à dose décroissante.

Discussion

Il s'agit de la série de cas de FMR la plus importante publiée au Canada. Le comté de San Diego, qui comptait 3 095 313 habitants en 2010, a enregistré 17 cas de FMR entre 2000 et 2012 (23). Fait intéressant, sur l'île de Vancouver, qui comptait une seulement 746 058 habitants en 2010, 11 cas ont été documentés entre 2010 et 2016. Ainsi, l'incidence annuelle de la FMR corrigée en fonction de la population sur l'île de Vancouver était de 1,34 par million d'habitants par année, comparativement à 0,42 par million d'habitants par année à San Diego.

Plusieurs raisons peuvent expliquer la possiblitité d'incidence plus élevée sur l'île de Vancouver. En effet, la prévalence des rongeurs domestiques peut être plus élevée sur l'île de Vancouver, augmentant ainsi l'exposition aux rongeurs. Il est possible que, compte tenu de la grande variabilité de la colonisation des muqueuses par *S. moniliformis* (3), sa prévalence dans la flore commensale des rats pourrait être plus élevée sur l'île de Vancouver. Par ailleurs, le fait que toutes les données pertinentes de la région soient centralisées dans le système Enterprise Data Warehouse d'Island Health peut avoir favorisé un repérage de cas plus exhaustif.

Sur l'île de Vancouver, *S. moniliformis* est le seul agent pathogène en cause dans les cas de FMR. Dans cette série de cas, la fièvre était présente dans tous les cas documentés; cependant, les autres symptômes classiques de la FMR, soit les éruptions cutanées et la polyarthralgie, n'ont été documentés que dans trois (27 %) et cinq (45 %) cas, respectivement. Après la fièvre et la polyarthralgie, les vomissements étaient le troisième symptôme le plus courant, touchant quatre (36 %) cas. Les

signes et symptômes restants, soit la myalgie, les céphalées et la pharyngite, ont été observés chez moins d'un tiers des cas, ce qui correspond aux observations d'une méta-analyse antérieure de signalement de cas (4). D'autres signes et symptômes, comme l'épanchement articulaire, la dorsalgie, les frissons et la diarrhée, ont également été documentés.

Malgré la forte sensibilité de *S. moniliformis* à de nombreuses classes d'antibiotiques, le traitement actuellement recommandé pour la FMR est la pénicilline (3,15). Dans cette série de cas, la ceftriaxone était l'antibiotique empirique le plus souvent choisi et a fait partie du traitement dans huit (73 %) cas; cependant, la pénicilline était le traitement à dose décroissante le plus courant (tableau 1). D'autres traitements, dont la gentamicine, la doxycycline et l'amoxicilline, ont été utilisés sans entraîner de complications. Fait important, un patient a répondu à la doxycycline administrée en monothérapie par voie orale pendant 14 jours.

La FMR est associée à un taux de mortalité d'environ 10 % chez les personnes non traitées (7,10,24). Par contre, aucun décès n'a été observé dans cette série de cas, car un traitement a été instauré rapidement dans tous les cas. De même, des études précédemment publiées ont montré que l'issue de la FMR était favorable quand un traitement était entrepris, et aucun cas de mortalité ou de morbidité à long terme n'a été observé. Cela vient davantage étayer l'idée selon laquelle la sensibilisation, le dépistage et l'administration judicieuse d'une antibiothérapie contribuent grandement à l'obtention d'issuespositives pour les patients.

Cette étude rétrospective comporte plusieurs limites liées à la portée de l'information et aux détails. Malgré une recherche exhaustive des cas de FMR dans la base de données d'Island Health, des cas ont pu être omis: patients ayant reçu un diagnostic en consultation externe et dont les hémocultures se sont révélées négatives ou n'ont pas été effectuées; patients de l'île de Vancouver dont le diagnostic et la prise en charge ont eu lieu à l'extérieur de l'île; et patients dont les détails sur l'exposition à des rongeurs n'ont pas été consignés. À l'avenir, des efforts devraient être déployés afin d'estimer le risque de FMR à la suite d'une griffure, d'une morsure ou d'un autre type d'exposition significative à la salive, à l'urine ou aux excréments de rats. Dans un cas, on constaté que le patient avait été mordu et griffé par son rat domestique à plusieurs reprises au cours des mois précédents avant de contracter la FMR. Les prochaines étapes de la recherche sur la FMR devraient comprendre une analyse à l'échelle provinciale visant à déterminer si les taux de FMR sur l'île de Vancouver sont supérieurs à ceux observés dans le reste de la Colombie-Britannique, car cela pourrait indiquer des lacunes dans le dépistage de la FMR ailleurs dans la province ou la présence d'un ou plusieurs facteurs locaux contribuant à une prévalence plus élevée sur l'île de Vancouver.

Conclusion

Cette étude constitue la plus grande série de cas de FMR observée à ce jour au Canada. Elle indique également une incidence plus élevée que prévu de FMR sur l'île de Vancouver. La FMR est une maladie rare, mis possiblement sous-déclarée en raison d'un tableau clinique non spécifique et des difficultés liées au diagnostic en laboratoire. Pour détecter la FMR, un indice de suspicion élevé est nécessaire afin de favoriser l'obtention de renseignements sur l'exposition d'un patient à des rongeurs lorsqu'il présente une fièvre avec éruptions cutanées, une polyarthralgie, des vomissements, une myalgie ou un épanchement articulaire. Une hémoculture est requise pour confirmer le diagnostic.

La FMR demeure une infection grave et peu reconnue. D'autres études permettraient de dresser un portrait précis de l'épidémiologie de la FMR au Canada.

Déclaration des auteurs

Les auteurs ont contribué en parts égales à ce manuscrit :

B. H. – Conceptualisation, méthodologie, recherche, rédaction – ébauche initiale, examen et révision
C. W. – Conceptualisation, méthodologie, recherche, rédaction – ébauche initiale, examen et révision
K. T. – Conceptualisation, méthodologie, ressources, rédaction – examen et révision

Les opinions exprimées dans l'article soumis sont celles des auteurs, et non la position officielle de l'Université de la Colombie-Britannique.

Conflit d'intérêts

Aucun.

Remerciements

Nous tenons à remercier les cliniciens et les équipes de professionnels paramédicaux qui ont participé aux soins des patients infectés par la FMR. Nous tenons également à remercier Rebecca Raworth, bibliothécaire, Island Medical Program, pour son soutien dans le processus d'examen de la documentation.

Financement

Aucun.

Références

1. Dendle C, Woolley IJ, Korman TM. Rat-bite fever septic arthritis: illustrative case and literature review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006 Dec;25(12):791–7. https://doi.org/10.1007/s10096-006-0224-x. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17096137?dopt=Abstract)
2. Suzuki K, Hirai Y, Morita F, Nakamura A, Uehara Y, Naito T. Streptobacillus moniliformis Bacteremia in a Pet Shop Employee: Case Report and Literature Review. Open Forum Infect Dis 2017 Mar;4(2):ofx038. https://doi.org/10.1093/ofid/ofx038. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28730157?dopt=Abstract)

3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rat-bite fever--New Mexico, 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998 Feb;47(5):89–91. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28730157?dopt=Abstract)
4. Elliott SP. Rat bite fever and Streptobacillus moniliformis. Clin Microbiol Rev 2007 Jan;20(1):13–22. https://doi.org/10.1128/CMR.00016-06. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17223620?dopt=Abstract)
5. Graves MH, Janda JM. Rat-bite fever (Streptobacillus moniliformis): a potential emerging disease. Int J Infect Dis 2001;5(3):151–5. https://doi.org/10.1016/S1201-9712(01)90090-6. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11724672?dopt=Abstract)
6. Hirschhorn RB, Hodge RR. Identification of risk factors in rat bite incidents involving humans. Pediatrics 1999 Sep;104(3):e35. https://doi.org/10.1542/peds.104.3.e35. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10469818?dopt=Abstract)
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fatal rat-bite fever--Florida and Washington, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005 Jan;53(51):1198–202. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15635289?dopt=Abstract)
8. Ordog GJ, Balasubramanium S, Wasserberger J. Rat bites: fifty cases. Ann Emerg Med 1985 Feb;14(2):126–30. https://doi.org/10.1016/S0196-0644(85)81073-8. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3970397?dopt=Abstract)
9. Eisenberg T, Ewers C, Rau J, Akimkin V, Nicklas W. Approved and novel strategies in diagnostics of rat bite fever and other Streptobacillus infections in humans and animals. Virulence 2016 Aug;7(6):630–48. https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1177694. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27088660?dopt=Abstract)
10. Ojukwu IC, Christy C. Rat-bite fever in children: case report and review. Scand J Infect Dis 2002;34(6):474–7. https://doi.org/10.1080/00365540232017034S. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12160180?dopt=Abstract)
11. Carbeck RB, Murphy JF, Britt EM. Streptobacillary rat-bite fever with massive pericardial effusion. JAMA 1967 Aug;201(9):703–4. https://doi.org/10.1001/jama.1967.03130090067024. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5340333?dopt=Abstract)
12. Faro S, Walker C, Pierson RL. Amnionitis with intact amniotic membranes involving Streptobacillus moniliformis. Obstet Gynecol 1980 Mar;55(3 Suppl):9S–11S. https://doi.org/10.1097/00006250-198003001-00003. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7360458?dopt=Abstract)
13. Tattersall RS, Bourne JT. Systemic vasculitis following an unreported rat bite. Ann Rheum Dis 2003 Jul;62(7):605–6. https://doi.org/10.1136/ard.62.7.605. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810419?dopt=Abstract)
14. Kondruweit M, Weyand M, Mahmoud FO, Geissdörfer W, Schoerner C, Ropers D, Achenbach S, Stredker T. Fulminant endocarditis caused by Streptobacillus moniliformis in a young man. J Thorac Cardiovasc Surg 2007 Dec;134(6):1579–80. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.08.010. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18023687?dopt=Abstract)
15. Vetter NM, Feder HM, Ratzan RM. Rat bite fever caused by a kiss. Am J Emerg Med. 2016 Jun;34(6):1190.e3-4. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.11.051. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26698680)
16. Booth CM, Katz KC, Brunton J. Fever and a rat bite. Can J Infect Dis 2002 Jul;13(4):269–72. https://doi.org/10.1155/2002/673126. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18159400?dopt=Abstract)
17. Holden FA, Mackay JC. Rat bite fever--An occupational hazard. Can Med Assoc J. 1964 Jul 11;91:78–81. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14154300)
18. Dolman CE, Kerr DE, Chang H, Shearer AR. Two cases of rat bite fever due to Streptobacillus moniliformis. Can J Public Health. 1951 Jun;42(6):228–41. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14839574)
19. Abdulaziz H, Touchie C, Toye B, Karsh J. Haverhill fever with spine involvement. J Rheumatol 2006 Jul;33(7):1409–10. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16821275)
20. Schachter ME, Wilcox L, Rau N, Yamamura D, Brown S, Lee CH. Rat-bite fever, Canada. Emerg Infect Dis 2006 Aug;12(8):1301–2. https://doi.org/10.3201/eid1208.060044. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16972359?dopt=Abstract)
21. Khatchadourian K, Ovetchkine P, Minodier P, Lamarre V, Lebel MH, Tapiéro B. The rise of the rats: A growing paediatric issue. Paediatr Child Health 2010 Mar;15(3):131–4. https://doi.org/10.1093/pch/15.3.131. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21358889?dopt=Abstract)
22. McKee G, Pewarchuk J. Rat-bite fever. CMAJ 2013 Oct;185(15):1346. https://doi.org/10.1503/cmaj.121704. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23529964?dopt=Abstract)
23. Adam JK, Varan AK, Pong AL, McDonald EC; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: fatal rat-bite fever in a child - San Diego County, California, 2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014 Dec;63(50):1210–1. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25522092?dopt=Abstract)
24. Thong BY, Barkham TM. Suppurative polyarthritis following a rat bite. Ann Rheum Dis 2003 Sep;62(9):805–6. https://doi.org/10.1136/ard.62.9.805. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12922949?dopt=Abstract)

RMTC
RÉSUMÉ GRAPHIQUE

LA FIÈVRE PAR MORSURE DE RAT (FMR) DANS L'ÎLE DE VANCOUVER : UNE MALADIE RARE MAIS PLUS FRÉQUENTE QUE PRÉVU

La FMR est rare

La FMR est une infection peu commune causée par des bactéries faisant partie de la flore normale de la gueule des rongeurs (rats, souris, gerbilles, etc.)

On la contracte en par morsure ou égratignure d'un rongeur ou en entrant en contact avec son urine ou ses excréments. On compte parmi ses symptômes la fièvre, des frissons, des éruptions cutanées et des douleurs musculaires ou articulaires.

Plus de cas que prévu

On comptait 11 cas dans l'île de Vancouver entre 2010 et 2016*. Sept cas ont été hospitalisés.

Étant donné que plus de gens gardent des rongeurs apprivoisés, l'exposition à la FMR et le risque de l'attraper ont augmenté.

On peut traiter et prévenir la FMR

TRAITEMENT

On peut facilement traiter la FMR avec des antibiotiques. Par contre, elle peut devenir une maladie grave si on ne la traite pas.

PRÉVENTION

Si vous avez un rongeur apprivoisé, lavez-vous bien les mains après l'avoir manipulé. Si vous présentez des symptômes après qu'il vous ait mordu ou égratigné, consultez un médecin.

*Référence : Hyew BN, Wright CP et Ian K. Cas de fièvre par morsure de rat sur l'île de Vancouver, 2010 à 2016. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2018;44(9):243-7. https://doi.org/10.14745/ccdr.v44i09a03f

Résumé de la mise à jour du CCNI sur les vaccins contre le zona

R Warrington[1,2], S Ismail[3] au nom du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)*

Résumé

Contexte : Des augmentations abruptes de l'incidence du zona, du taux d'hospitalisations liées au zona et du risque de névralgies post-zostériennes consécutives au zona se produisent chez les personnes de plus de 50 ans. À l'heure actuelle, deux vaccins contre le zona sont homologués pour l'usage chez les personnes de 50 ans et plus au Canada : un vaccin à virus vivant atténué contre le zona (VVCZ), homologué en 2008, et un vaccin sous-unitaire recombinant (VRZ), homologué en octobre 2017.

Objectifs : Passer en revue les données probantes existantes et formuler des lignes directrices pour déterminer si le VVCZ auparavant homologué (Zostavax[MD]) et (ou) le VRZ qui a été homologué récemment (Shingrix[MD]) devrait être offert aux Canadiennes et aux Canadiens âgés de 50 ans et plus : 1) à l'échelle de la population, dans le cadre de programmes de vaccination financés publiquement; et 2) à l'échelle individuelle, aux personnes qui souhaitent prévenir le zona, ou aux cliniciens qui désirent conseiller leurs patients au sujet de la prévention du zona.

Méthodologie : Le groupe de travail sur le zona du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a mis au point une stratégie de recherche prédéfinie afin de repérer toutes les études admissibles, a évalué la qualité de celles-ci, a analysé les données et a résumé ses observations. Une analyse coût-utilité du VVCZ et du VRZ a également été effectuée à travers le point de vue du système de santé. Des recommandations ont finalement été formulées, conformément au processus fondé sur des données probantes du CCNI. La force des recommandations et de la qualité des données probantes sur lesquelles elles s'appuient ont été définies. Le CCNI a évalué et approuvé les recommandations à la lumière de ces données probantes.

Résultats : Cinq recommandations ont été formulées à l'appui de la prise de décisions à l'échelle de la santé publique et à l'échelle individuelle : 1) *On devrait offrir* le VRZ aux populations et aux personnes de 50 ans et plus qui ne présentent pas de contre-indication (forte recommandation du CCNI, données probantes de catégorie A). 2) *On devrait offrir* le VRZ aux populations et aux personnes de 50 ans et plus qui ont par le passé reçu le VVCZ et qui ne présentent pas de contre-indication (forte recommandation du CCNI, données probantes de catégorie A). La revaccination par l'administration de deux doses du VRZ peut être envisagée au moins un an après l'administration du VVCZ (recommandation discrétionnaire du CCNI, données probantes de catégorie I). 3) *On devrait offrir* le VRZ aux populations et aux personnes de 50 ans et plus qui ne présentent pas de contre-indication et qui ont des antécédents de zona (forte recommandation du CCNI, données probantes de catégorie B). L'administration des deux doses du VRZ peut être envisagée au moins un an après le dernier épisode de zona (recommandation discrétionnaire du CCNI, données probantes de catégorie I). 4) *On peut envisager* l'administration du VVCZ aux populations et aux personnes de 50 ans et plus qui sont immunocompétentes et qui ne présentent pas de contre-indication, dans les cas où le VRZ est contre-indiqué, s'il est impossible de l'obtenir ou lorsqu'il est trop cher (recommandation discrétionnaire du CCNI, données probantes de catégorie A). 5) *On peut envisager*, au cas par cas, l'administration du VRZ (et non du VVCZ) chez les adultes immunodéprimés de 50 ans et plus (recommandation discrétionnaire du CCNI, données probantes de catégorie I).

Conclusion : Les deux vaccins sont immunogènes, sûrs et réduisent l'incidence du zona et de la névralgie post-zostérienne. L'efficacité du VVCZ contre le zona s'atténue en fonction de l'âge du récipiendaire et du temps écoulé depuis la vaccination. L'efficacité du VRZ demeure élevée et semble diminuer plus lentement que celle du VVCZ, et ce, dans tous les groupes d'âge. Comparativement à l'absence de vaccination, les deux vaccins sont rentables chez les personnes de 50 ans et plus, et en particulier chez les 65 à 79 ans. Le VRZ est plus rentable que le VVCZ.

Affiliations

[1] Président du groupe de travail sur le zona du CCNI, Edmonton (Alberta)

[2] Département de médecine interne, Allergie et immunologie clinique chez l'adulte, Université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba)

[3] Agence de la santé publique du Canada, Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Ottawa (Ontario)

***Correspondance :** phac.naci-ccni.aspc@canada.ca

Citation proposée : Warrington R, Ismail S. Résumé de la mise à jour du CCNI sur les vaccins contre le zona. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2018;44(9):249-55. https://doi.org/10.14745/ccdr.v44i9a06f

Mots-clés : Comité consultatif national de l'immunisation, zona-varicelle, vaccin, zona

Introduction

Le zona est caractérisé par une douleur neuropathique et une éruption vésiculaire cutanée suivant la trajectoire d'un dermatome. La maladie est causée par la réactivation du virus zona-varicelle (VZV), qui survient en raison de l'atténuation de la réponse immunitaire cellulaire associée au vieillissement ou à une immunosuppression. La complication la plus fréquente du zona est la névralgie post-zostérienne, laquelle est souvent débilitante. Près d'un Canadien sur trois développera le zona au cours de sa vie (1). L'âge est le principal facteur de risque pour le zona, la névralgie post-zostérienne et les hospitalisations liées au zona, dont les incidences augmentent drastiquement après l'âge de 50 ans (2-7). Les taux les plus élevés d'hospitalisations dues au zona et à la névralgie post-zostérienne sont observés chez les 65 ans et plus (1,4,7-9).

En 2008, un Vaccin à virus vivant atténué contre le zona (VVCZ, Zostavax[MD]) a été homologué au Canada pour utilisation chez les personnes de 60 ans. En 2011, son utilisation a été homologuée chez les personnes de 50 ans et plus. En 2010 et en 2014, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a publié des recommandations fondées sur des données probantes concernant l'utilisation du VVCZ chez les personnes immunocompétentes de 60 ans et plus (10,11). Le CCNI a également recommandé que le VVCZ *puisse être utilisé* chez les patients de 50 à 59 ans car, bien que ce vaccin soit à la fois sûr et efficace pour ce groupe d'âge, la durée de la protection du vaccin était inconnue au-delà des cinq premières années et on ignorait si la vaccination procurerait une protection jusqu'à un âge avancé où le fardeau du zona devient plus important.

En mai 2014, le Comité canadien sur l'immunisation a recommandé d'offrir le VVCZ de façon systématique aux adultes immunocompétents âgés de 60 à 65 ans ne présentant aucune contre-indication. Cette recommandation repose sur l'épidémiologie du zona, sur les caractéristiques du vaccin contre le zona, sur la modélisation de la maladie et les analyses économiques, ainsi que sur la faisabilité et l'acceptabilité des programmes d'immunisation contre le zona (12). Bien que le VVCZ ait été offert pour la vente privée, aucun programme de vaccination financé par l'État n'était offert au Canada avant que l'Ontario n'offre le vaccin aux personnes de 65 à 70 ans en septembre 2016 (3).

En octobre 2017, le Canada était le premier pays à homologuer l'utilisation d'un vaccin sous-unitaire recombinant contre le zona (VRZ, Shingrix[MD]) contenant la glycoprotéine E du VZV et le nouveau système adjuvant $AS01_B$. Cette homologation a rendu nécessaire la publication d'une mise à jour de la déclaration du comité consultatif du CCNI concernant l'utilisation des vaccins contre le zona. L'objectif principal de cette déclaration est de passer en revue les données probantes existantes et de formuler des lignes directrices sur l'utilisation du vaccin sous-unitaire recombinant. Les lignes directrices indiquent aussi si le VVCZ (auparavant homologué) et (ou) le VRZ devrait être offert aux Canadiens de 50 ans et plus à l'échelle de la population (dans le cadre de programmes de vaccination financés publiquement) ainsi qu'à l'échelle individuelle (aux personnes souhaitant prévenir le zona et aux cliniciens désirant conseiller leurs patients au sujet de la prévention du zona au moyen de vaccins qui ne font pas partie des programmes de vaccination financés publiquement à l'heure actuelle). Tous les détails se trouvent dans la *Mise à jour sur l'utilisation du vaccin contre le zona par le Comité consultatif national de l'immunisation* (14). L'objectif du présent article est de résumer les principaux constats de la mise à jour.

Méthodologie

Le groupe de travail sur le zona du CCNI a effectué des revues de la littérature portant sur le zona et les vaccins contre le zona, et a examiné les données fournies par les fabricants de vaccins. Les données probantes ont été catégorisées, évaluées de manière critique et rapportées dans des tableaux. Des études portant sur l'immunogénicité, l'innocuité et l'efficacité du VRZ administré selon différents schémas posologiques à divers groupes de patients immunodéprimés âgés de 18 ans et plus étaient toujours en cours au moment des délibérations du CCNI; par conséquent, elles n'ont pas été incluses dans la présente revue.

Le CCNI surveillera les données probantes émergeantes portant sur l'administration des vaccins contre le zona chez les personnes immunodéprimées et en présentera une revue dans une autre déclaration du comité consultatif.

Une synthèse des connaissances a été réalisée, les données ont été évaluées de manière critique et le groupe de travail sur le zona a soumis des recommandations fondées sur des données probantes conformément au processus du CCNI (15). Ce processus comprenait la clarification du raisonnement et des considérations pertinentes. Une nouvelle terminologie a récemment été mise au point afin de définir la force des recommandations du CCNI :

- Une *forte recommandation* s'applique à la plupart des populations ou des personnes et devrait être suivie, à moins qu'il n'existe une justification claire et convaincante d'utiliser une approche alternative.
- Une *recommandation discrétionnaire* peut être envisagée pour certaines populations ou certaines personnes dans certaines circonstances. D'autres approches peuvent être acceptables.

Résultats

Le VVCZ ainsi que le VRZ ont montré qu'ils sont à la fois immunogènes et sûrs et efficaces pour réduire l'incidence du zona et de ses complications (telles que la névralgie post-zostérienne). L'efficacité du VVCZ contre le zona diminue avec l'âge au moment de la vaccination et le temps écoulé depuis la vaccination. L'efficacité du VRZ demeure élevée et semble diminuer plus lentement que celle du VVCZ, et ce, dans tous les groupes d'âge. Dans les trois ans suivant la vaccination, l'efficacité du VRZ contre l'incidence du zona et de la névralgie post-zostérienne semble être le double de celle du VVCZ, duquel une diminution importante de la protection fut observée un an après son administration. En revanche, l'efficacité du VRZ contre l'incidence du zona demeure constante dans les quatre ans suivant la vaccination et aucune diminution significative n'a été observée avec le temps. Le VVCZ est significativement moins efficace chez les adultes de plus de 70 ans, comparativement aux adultes de 50 à 59 ans, alors que l'efficacité du VRZ sur quatre ans ne présente aucune différence significative entre les groupes d'âge. Le VRZ est plus réactogène que le VVCZ en raison de son adjuvant, qui provoque une forte réponse de l'immunité cellulaire afin d'aider à compenser la baisse de l'immunité liée au vieillissement. Comparativement à l'absence de vaccination, les deux vaccins sont rentables chez les 50 ans et plus, et en particulier chez les 65 à 79 ans; toutefois, du point de vue du système de santé, le VRZ est plus rentable que le VVCZ. La revue de la littérature portant sur l'utilisation des vaccins contre le zona ainsi que les recommandations

actuelles en matière de vaccination contre le zona sont publiées dans la version complète de la mise à jour de la déclaration du CCNI (14) et dans le chapitre sur le zona du *Guide canadien d'immunisation* (16).

Recommandations et raisonnements

En s'appuyant sur les raisonnements suivants, le CCNI a approuvé cinq recommandations pour la prise de décisions à l'échelle de la population et à l'échelle individuelle.

1. **On *devrait offrir* le vaccin sous-unitaire recombinant aux populations et aux personnes de 50 ans et plus qui ne présentent pas de contre-indication (forte recommandation du CCNI, données probantes de catégorie A).**

Le VVVCZ et le VRZ sont à la fois immunogènes et sûrs et efficaces contre le zona et la névralgie post-zostérienne. Après réflexion, le CCNI a jugé que l'efficacité supérieure du VRZ chez les adultes de 50 ans et plus, l'amenuisement négligeable de la protection qu'il procure et sa rentabilité appuient une recommandation destinée aux programmes de santé publique et favorisant la vaccination des populations de 50 ans et plus, qui sont exposées à un risque accru de zona et de névralgie post-zostérienne et à qui le VRZ procurera probablement une protection continue à un âge plus avancé, alors que le risque de zona et de névralgie post-zostérienne continue d'augmenter. À l'échelle des programmes de santé publique, le VRZ s'est montré plus rentable que le VVVCZ. Ces programmes auront besoin de stratégies (p. ex. éducation, rappels) visant à assurer l'adhésion au schéma posologique en deux doses du VRZ (étant donné que la durée de la protection suivant une dose unique n'est pas connue) et à offrir des conseils relatifs à la réactogénicité à court terme du vaccin. Si, en raison de contraintes opérationnelles, il faut définir les priorités des programmes ciblés de vaccination, les provinces et les territoires pourraient tenir compte des avantages relatifs (sur les plans de l'épidémiologie et de la rentabilité) de la vaccination de cohortes de différents groupes d'âge. À l'échelle individuelle, les personnes souhaitant prévenir le zona et les cliniciens désirant conseiller leurs patients au sujet de la prévention du zona peuvent tenir compte du prix des vaccins. Les individus doivent être prêts à respecter le schéma posologique en deux doses du VRZ (étant donné que la durée de la protection suivant une dose unique n'est pas connue) et comprendre qu'ils pourraient s'exposer à la réactogénicité à court terme de ce vaccin.

2. **On *devrait offrir* le VRZ aux populations et aux personnes de 50 ans et plus qui ont déjà reçu le VVVCZ et qui ne présentent pas de contre-indication (forte recommandation du CCNI, données probantes de catégorie A).**

2a. **La revaccination par l'administration de deux doses du VRZ peut être envisagée un an après l'administration du VVVCZ (recommandation discrétionnaire du CCNI, données probantes de catégorie I).**

Les personnes ayant déjà reçu le VVVCZ recevront une meilleure protection avec l'administration des deux doses du VRZ, compte tenu de l'efficacité accrue et persistante de ce dernier dans tous les groupes d'âge. L'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité du VRZ administré aux personnes qui avaient déjà reçu le VVVCZ se sont montrées comparables à ce qui a été observé lorsque le VRZ a été administré aux personnes n'ayant jamais reçu le VVVCZ. Chez les personnes qui ont déjà reçu le VVVCZ, le délai avant l'administration du VRZ dépendra de l'âge au moment de l'administration du VVVCZ (étant donné que l'efficacité du vaccin diminue avec l'âge) et du temps écoulé depuis la vaccination (étant donné que l'efficacité du vaccin diminue après la première année). En s'appuyant sur des données probantes limitées, le CCNI propose la vaccination par l'administration de deux doses du VRZ au moins un an après l'administration du VVVCZ, en raison de la baisse rapide de l'efficacité de ce dernier après un an. Bien que l'intervalle utilisé dans la seule étude ayant porté sur une telle revaccination à avoir été publiée ait été de cinq ans, il n'y a aucune raison de croire qu'un intervalle plus court pourrait être nuisible.

3. **On *devrait offrir* le VRZ aux populations et aux personnes de 50 ans et plus qui ont des antécédents de zona et qui ne présentent pas de contre-indication (forte recommandation du CCNI, données probantes de catégorie A).**

3a. **L'administration des deux doses du VRZ peut être envisagée au moins un an après l'épisode de zona (recommandation discrétionnaire du CCNI, données probantes de catégorie I).**

Comme il l'avait fait dans ses recommandations de 2014, le CCNI recommande l'administration du VRZ chez les personnes qui ont déjà eu un épisode de zona. Ces personnes continuent d'être exposées au risque de développer le zona et il est impossible de se fier aux antécédents de zona pour prédire de nouveaux épisodes. Par conséquent, l'administration du VRZ serait bénéfique pour les personnes qui rapportent des antécédents de zona. Par ailleurs, une étude a démontré que l'administration du VRZ au sein de cette population n'entraînait aucune différence sur les plans de l'innocuité et de l'immunogénicité. En l'absence de données probantes indiquant le délai approprié avant l'administration du vaccin, le CCNI maintient sa proposition antérieure, selon laquelle il est recommandé d'attendre au moins un an après l'épisode de zona avant d'administrer le vaccin contre le zona.

4. **Il *est possible d'envisager* l'administration du VVVCZ aux populations et aux personnes de 50 ans et plus qui sont immunocompétentes et qui ne présentent pas de contre-indication, dans les cas où le VRZ est contre-indiqué, s'il est impossible de l'obtenir ou lorsqu'il est trop cher (recommandation discrétionnaire du CCNI, données probantes de catégorie A).**

Le CCNI conclut (comme il l'avait fait dans les déclarations antérieures du comité consultatif) qu'il existe des données probantes suffisantes pour recommander l'administration du VVVCZ chez les adultes de 60 ans et plus (données probantes de catégorie A). Toutefois, la recommandation sur l'utilisation de ce vaccin chez les populations immunocompétentes de 60 ans et plus est dorénavant « discrétionnaire » en raison des données comparatives démontrant l'efficacité supérieure, la durée prolongée de la protection et la rentabilité relative du VRZ qui a récemment été homologué. Bien que le VVVCZ soit efficace et sûr chez les personnes de 50 à 59 ans et que le CCNI l'ait déjà recommandé sur une base discrétionnaire dans ce groupe d'âge, la diminution de la protection de ce vaccin fait en sorte qu'il ne pourrait possiblement pas procurer une protection continue optimale chez les personnes plus âgées, lorsque le risque de zona et de névralgie post-zostérienne devient le plus élevé. Avec l'homologation récente du VRZ, qui présente une efficacité supérieure et une durée de protection prolongée dans ce groupe d'âge, le CCNI recommande fortement que ce vaccin soit désormais utilisé chez les adultes de 50 à 59 ans comme chez les adultes de 60 ans et plus qui ne présentent aucune contre-indication. L'administration du VVVCZ peut toujours être envisagée dans les cas où le VRZ est contre-indiqué (c.-à-d.

hypersensibilité connue à tout composant du vaccin), s'il est impossible d'obtenir le VRZ ou si son prix le rend inaccessible. Le VVCZ est homologué au Canada depuis 2008. Il s'est montré immunogène, efficace et sûr.

5. Il *est possible d'envisager*, au cas par cas, l'administration du VRZ (et non du VVCZ) chez les adultes immunodéprimés de 50 ans et plus (recommandation discrétionnaire du CCNI, données probantes de catégorie I).

Contrairement au VVCZ, l'immunosuppression n'est pas une contre-indication au VRZ. Compte tenu du fardeau du zona chez les personnes immunodéprimées ainsi que des lignes directrices générales sur l'utilisation des vaccins inactivés et des vaccins vivants atténués au sein de cette population, le CCNI estime que les avantages d'envisager, au cas par cas, l'administration du VRZ (plutôt que le VVCZ) chez ces personnes sont plus importants que les risques potentiels à l'heure actuelle. Le CCNI surveillera les données probantes en évolution et réévaluera la force de ses recommandations (à l'échelle de la santé publique comme à l'échelle individuelle) portant sur différentes populations et les personnes immunodéprimées de 18 ans et plus et ce, dès que les données probantes issues des essais en cours seront disponibles.

Le **tableau 1** présente un résumé des recommandations mises à jour du CCNI sur l'utilisation du VVCZ et du VRZ à l'échelle de la santé publique. Ces recommandations visent à appuyer les responsables provinciaux et territoriaux dans la prise de décisions relatives aux programmes de vaccination financés publiquement. La force de chaque recommandation ainsi que la qualité des données probantes sur lesquelles elle s'appuie sont indiquées.

Le **tableau 2** présente un résumé des recommandations mises à jour du CCNI sur l'utilisation du VVCZ et du VRZ à l'échelle individuelle. Ces recommandations s'adressent aux personnes qui souhaitent prévenir le zona ou aux cliniciens qui désirent conseiller leurs patients au sujet de la prévention du zona au moyen de vaccins qui ne sont présentement pas offerts par les programmes de vaccination de santé publique. La force de chaque recommandation ainsi que l'évaluation de la qualité des données probantes sur lesquelles elles s'appuient sont incluses.

Tableau 1 : Résumé des recommandations 2018 sur l'utilisation des vaccins contre le zona visant à appuyer la prise de décisions à l'échelle des programmes de santé publique[a]

Type de vaccin	Recommandation du CCNI (Force de la recommandation)	Qualité des données probantes appuyant la recommandation
VRZ	1. Le CCNI *recommande d'offrir* le VRZ aux personnes de 50 ans et plus qui ne présentent pas de contre-indication. (Forte recommandation du CCNI)	Le CCNI conclut qu'il existe de bonnes données probantes pour recommander une immunisation (Données probantes de catégorie A)
	2. Le CCNI *recommande d'offrir* le VRZ aux personnes de 50 ans et plus qui ont déjà reçu le VVCZ et qui ne présentent pas de contre-indication. (Forte recommandation du CCNI)	Le CCNI conclut qu'il existe de bonnes données probantes pour recommander une immunisation (Données probantes de catégorie A)
	2a. Chez les adultes de 50 ans et plus qui ont déjà reçu le VVCZ, le CCNI *recommande d'envisager* une revaccination par deux doses du VRZ au moins un an après l'administration du VVCZ. (Recommandation discrétionnaire du CCNI fondée sur l'opinion d'experts)	Le CCNI conclut que les données probantes sont insuffisantes pour formuler une recommandation sur l'intervalle entre l'administration du VVCZ et celle du VRZ. (Données probantes de catégorie I)
	3. Le CCNI recommande d'offrir le VRZ aux personnes de 50 ans et plus qui ne présentent pas de contre-indication et qui ont des antécédents de zona. (Forte recommandation du CCNI)	Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes acceptables pour recommander l'administration du vaccin. (Données probantes de catégorie B)
	3a. Chez les adultes de 50 ans et plus qui ont des antécédents de zona, le CCNI recommande d'envisager une revaccination par deux doses du VRZ au moins un an après l'épisode de zona. (Recommandation discrétionnaire du CCNI fondée sur l'opinion d'experts)	Le CCNI conclut que les données probantes sont insuffisantes pour formuler une recommandation sur l'intervalle entre l'épisode de zona et l'administration du VRZ. (Données probantes de catégorie I)
VVCZ	4. Le CCNI recommande d'envisager l'administration du VVCZ aux personnes de 50 ans et plus qui sont immunocompétentes et qui ne présentent pas de contre-indication, dans les cas où le VRZ est contre-indiqué, s'il est impossible de l'obtenir ou lorsqu'il est trop cher. (Recommandation discrétionnaire du CCNI)	Le CCNI conclut qu'il existe de bonnes données probantes pour recommander l'administration du vaccin. (Données probantes de catégorie A)
VRZ et VVCZ dans les populations immunodéprimées	5. Le CCNI recommande d'envisager, au cas par cas, l'administration du VRZ (et non du VVCZ) chez les adultes immunodéprimés de 50 ans et plus. (Recommandation discrétionnaire du CCNI fondée sur l'opinion d'experts) Le CCNI passera en revue les données probantes en évolution et réévaluera la force des recommandations.	Le CCNI conclut que les données probantes sont insuffisantes à l'heure actuelle pour recommander l'administration du vaccin. (Données probantes de catégorie I)

Abréviations : CCNI, Comité consultatif national de l'immunisation; VRZ, vaccin sous-unitaire recombinant; VVCZ, vaccin à virus vivant atténué contre le zona

[a] En évaluant ces recommandations, les provinces et les territoires pourraient tenir compte d'autres facteurs opérationnels locaux (p. ex. programmes de vaccination existants, ressources) et souhaiter examiner les différences entre les groupes d'âge (p. ex., sur les plans de l'épidémiologie et de la rentabilité) qui ont été décrites dans la déclaration 2018 du CCNI si la mise en œuvre de programmes ciblés de vaccination exige la définition des priorités

Tableau 2 : Résumé des recommandations 2018 sur l'utilisation des vaccins contre le zona visant à appuyer la prise de décisions à l'échelle individuelle[a]

Type de vaccin	Recommandation du CCNI (Force de la recommandation)	Qualité des données probantes appuyant la recommandation
VRZ	1. Le CCNI *recommande d'offrir* le VRZ aux personnes de 50 ans et plus qui ne présentent pas de contre-indication. (Forte recommandation du CCNI)	Le CCNI conclut qu'il existe de bonnes données probantes pour recommander une immunisation (Données probantes de catégorie A)
	2. Le CCNI *recommande d'offrir* le VRZ aux personnes de 50 ans et plus qui ont déjà reçu le VVCZ et qui ne présentent pas de contre-indication. (Forte recommandation du CCNI)	Le CCNI conclut qu'il existe de bonnes données probantes pour recommander une immunisation (Données probantes de catégorie A)
	2a. Chez les adultes de 50 ans et plus qui ont déjà reçu le VVCZ, le CCNI *recommande d'envisager* une revaccination par deux doses du VRZ au moins un an après l'administration du VVCZ. (Recommandation discrétionnaire du CCNI fondée sur l'opinion d'experts)	Le CCNI conclut que les données probantes sont insuffisantes pour formuler une recommandation sur l'intervalle entre l'administration du VVCZ et celle du VRZ. (Données probantes de catégorie I)
	3. Le CCNI *recommande d'offrir* le VRZ aux personnes de 50 ans et plus qui ne présentent pas de contre-indication et qui ont des antécédents de zona. (Forte recommandation du CCNI)	Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes acceptables pour recommander l'administration du vaccin. (Données probantes de catégorie B)
	3a. Chez les adultes de 50 ans et plus qui ont des antécédents de zona, le CCNI *recommande d'envisager* une revaccination par deux doses du VRZ au moins un an après l'épisode de zona. (Recommandation discrétionnaire du CCNI fondée sur l'opinion d'experts)	Le CCNI conclut que les données probantes sont insuffisantes pour formuler une recommandation sur l'intervalle entre l'épisode de zona et l'administration du VRZ. (Données probantes de catégorie I)
VVCZ	4. Le CCNI *recommande d'envisager* l'administration du VVCZ aux personnes de 50 ans et plus qui sont immunocompétentes et qui ne présentent pas de contre-indication, dans les cas où le VRZ est contre-indiqué, s'il est impossible de l'obtenir ou lorsqu'il est trop cher. (Recommandation discrétionnaire du CCNI)	Le CCNI conclut qu'il existe de bonnes données probantes pour recommander l'administration du vaccin. (Données probantes de catégorie A)
VRZ et VVCZ dans les populations immunodéprimées	5. Le CCNI *recommande d'envisager*, au cas par cas, l'administration du VRZ (et non du VVCZ) chez les adultes immunodéprimés de 50 ans et plus. (Recommandation discrétionnaire du CCNI fondée sur l'opinion d'experts) Le CCNI passera en revue les données probantes en évolution et réévaluera la force des recommandations.	Le CCNI conclut que les données probantes sont insuffisantes à l'heure actuelle pour recommander l'administration du vaccin. (Données probantes de catégorie I)

Abréviation : CCNI, Comité consultatif national de l'immunisation

[a] En évaluant ces recommandations, les personnes et les cliniciens pourraient souhaiter examiner les points de décision relatifs au vaccin et à l'âge au moment de la vaccination décrits dans la déclaration 2018 du CCNI

Conclusion

Le CCNI a conclu que le VRZ comme le VVCZ sont immunogènes, rentables et sûrs, ainsi qu'efficaces dans la réduction de l'incidence du zona et de la névralgie post-zostérienne. Cependant, l'efficacité du VVCZ s'atténue avec l'âge d'administration et le temps écoulé depuis la vaccination, alors que celle du VRZ demeure élevée et semble diminuer plus lentement que celle du VVCZ, et ce, dans tous les groupes d'âge. Dans les trois ans suivant la vaccination, l'efficacité du VRZ contre l'incidence du zona et de la névralgie post-zostérienne semble atteindre le double de celle du VVCZ. L'efficacité du VRZ contre l'incidence du zona demeure constante dans les quatre ans suivant la vaccination et aucune diminution significative n'a été observée avec le temps. Par contre, une baisse significative de la protection offerte par le VVCZ a été observée un an après la vaccination. L'efficacité sur quatre ans du VRZ à l'égard de l'incidence du zona ne varie pas de façon significative entre les groupes d'âge; par contre, le VVCZ est significativement moins efficace chez les adultes de plus de 70 ans que chez ceux de 50 à 59 ans. En raison de la présence de l'adjuvant, qui provoque une forte réponse immunitaire au niveau cellulaire aidant à compenser la baisse de l'immunité liée au vieillissement, le VRZ est plus réactogène que le VVCZ. Il s'agit toutefois d'une réactogénicité transitoire et l'éducation jouera un rôle crucial pour promouvoir l'adhésion à la deuxième dose du VRZ.

Comparativement à l'absence de vaccination, les deux vaccins sont rentables chez les personnes de 50 ans et plus, en particulier chez les 65 à 79 ans. En effet, le fardeau de la maladie augmente avec l'âge (en raison du risque accru d'hospitalisations et de névralgie post-zostérienne par cas de zona, surtout chez les 65 ans et plus) et la probabilité que le vaccin soit efficace durant les années où le fardeau de la maladie est le plus important améliore sa rentabilité, à moins que l'efficacité du vaccin ne baisse rapidement. De plus, les bienfaits de la vaccination s'accumulent sur une période prolongée, en raison de l'espérance de vie supérieure au sein de ce groupe d'âge, comparativement aux personnes de 80 ans et plus. Du point de vue de la santé publique, le vaccin contre le zona peut être administré en même temps que d'autres vaccins destinés aux adultes, de manière à améliorer la couverture vaccinale et à réduire les frais d'exécution. Le VRZ est plus rentable que le VVCZ, pour tous les groupes d'âge étudiés.

Selon les données probantes passées en revue, le CCNI recommande la vaccination contre le zona.

Déclaration des auteurs

R. W. – Rédaction de l'ébauche initiale du résumé – Révision et édition

S. I. – Rédaction de l'ébauche initiale du résumé – Révision et édition

Ce résumé de la déclaration sur le zona du CCNI a été préparé par S. Ismail, M. Tunis, O. Badic, K. Eng, M. K. Doll, M. J. Hu, S. Duchesne-Belanger et R. Warrington, puis approuvé par le CCNI.

Conflit d'intérêts

Aucun.

Remerciements

Membres du groupe de travail sur le zona : R. Warrington (président), S. Deeks, P. De Wals, K. Dooling, K. Eng, J. Gallivan, S. Ismail, M. Landry, C. Rotstein, C. Sauvageau, S. E. Straus, M. Tunis

Membres du CCNI : C. Quach (présidente), W. Vaudry (vice-présidente), N. Dayneka, P. DeWals, S. Deeks, V. Dubey, R. Harrison, M. Lavoie, C. Rotstein, M. Salvadori, B. Sander, N. Sicard, R. Warrington

Représentants de liaison : J. Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), E. Castillo (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), A. Cohn (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis), T. Cole (Comité canadien sur l'immunisation), J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), K. Klein (Conseil des médecins hygiénistes en chef), C. Mah (Association canadienne de santé publique), D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), A. Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada)

Représentants d'office : K. Barnes (ministère de la Défense nationale et les Forces armées canadiennes), G. Charos (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], Agence de la santé publique du Canada [ASPC]), G. Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques [DPBTG], Santé Canada [SC]), J. Gallivan (Direction des produits de santé commercialisés [DPSC], SC), J. Pennock (CIMRI, ASPC) M. G. Poliquin (Laboratoire national de microbiologie) et T. Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits [DGSPNI], SC)

Le CCNI souhaite remercier les groupes suivants pour leur contribution : Les membres de l'équipe de l'Université Laval, du Centre de recherché du CHU de Québec et de l'INSPQ, notamment M. Brisson, Z. Zhou, M. Drolet, C. Sauvageau, P. De Wals, V. Gilca, M. J.-F. Laprise et R. Amini pour leur contribution à l'analyse économique. Cette équipe n'a cependant pas rédigé la section économique de la présente déclaration. L. Gamble (Biblitothèque de la santé, SC) pour avoir soutenu la stratégie de recherche sur l'immunogénicité, ainsi que les membres de l'équipe MAGIC, notamment A. C. Tricco, S. E. Straus, W. Zarin, R. Cardoso, A. A. Veroniki, M. P. A. Khan, V. Nincic, M. M. Ghassemi, R. Warren, J. Sharpe et A. Page pour leur contribution à l'analyse de l'innocuité et de l'efficacité. La stratégie de recherche dans la littérature sur l'innocuité et l'efficacité a été mise au point et revue par des pairs par les libraires E. Cogo et J. McGowan

Financement

Les travaux du CCNI sont financés par l'Agence de la santé publique du Canada.

Références

1. Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M, Roos LL, De Serres G. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. Epidemiol Infect 2001 Oct;127(2):305–14. https://doi.org/10.1017/S0950268801005921. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11693508&dopt=Abstract)
2. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. BMJ Open 2014 Jun;4(6):e004833. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-004833. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=24916088&dopt=Abstract)
3. Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. BMC Infect Dis 2013 Apr;13:170. https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-170. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=23574765&dopt=Abstract)
4. Marra F, Chong M, Najafzadeh M. Increasing incidence associated with herpes zoster infection in British Columbia, Canada. BMC Infect Dis 2016 Oct;16(1):589. https://doi.org/10.1186/s12879-016-1898-z. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=27765026&dopt=Abstract)
5. Russell ML, Dover DC, Simmonds KA, Svenson LW. Shingles in Alberta: before and after publicly funded varicella vaccination. Vaccine 2014 Oct;32(47):6319–24. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.018. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=24099868&dopt=Abstract)
6. Russell ML, Schopflocher DP, Svenson L, Virani SN. Secular trends in the epidemiology of shingles in Alberta. Epidemiol Infect 2007 Aug;135(6):908–13. https://doi.org/10.1017/S0950268807007893. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=17291380&dopt=Abstract)
7. Tanuseputro P, Zagorski B, Chan KJ, Kwong JC. Population-based incidence of herpes zoster after introduction of a publicly funded varicella vaccination program. Vaccine 2011 Nov;29(47):8580–4. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.024. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=21939721&dopt=Abstract)
8. Edgar BL, Galanis E, Kay C, Skowronski D, Naus M, Patrick D. The burden of varicella and zoster in British Columbia 1994-2003: baseline assessment prior to universal vaccination. Can Commun Dis Rep 2007 Nov;33(11):1–15. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=18163240&dopt=Abstract)
9. Ouhoummane N, Boulianne N, De Serres G, De Wals P, Brisson M. Fardeau de la varicelle et du zona au Québec, 1990-2008: impact du programme universel de vaccination. Québec (QC): Institut National de Santé Publique du Québec; 2011. www.

inspq.qc.ca/pdf/publications/1355_FardeauVaricelleZona1900-2008ImpactUnivVaccin.pdf

10. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur l'utilisation recommandée du vaccin contre le virus de l'herpès zoster. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2010; 36 (ACS-1). https://doi.org/10.14745/ccdr.v36i00a01
11. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Mise à jour de l'utilisation du vaccin contre le zona. Agence de la santé publique du Canada, Février 2014. Consulté en Avril 2018. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/mise-a-jour-utilisation-vaccin-contre-zona.html
12. Canadian Immunization Committee (CIC). Recommendations for Zoster Immunization Programs. Ottawa (ON): PHAC; 2014. http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-106-2014-eng.pdf
13. Ministère de la santé et des soins de longue durée de l'Ontario. Programme public d'immunisation contre le zona: Information destinée aux professionnels de la santé. Ottawa (ON): MSSLD; 2016. http://www.health.gov.on.ca/fr/pro/programs/immunization/docs/shingles_hcp_qa_fr.pdf
14. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Mise à jour de l'utilisation du vaccin contre le zona. Ottawa (ON): ASPC; 2018. https://www.canada.ca/fr/services/sante/publications/vie-saine/recommandations-jour-utilisation-vaccins-contre-zona.html
15. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes - Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation. RMTC. 2009;35(ACS-1):1-10. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=19192504&dopt=Abstract)
16. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Vaccin contre le zona: Guide d'immunisation canadien. Ottawa (ON): PHAC; Mis à jour 2018. www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-(shingles)-vaccine.html

Nouvelles recommandations du CCNI en matière de prophylaxie post-exposition contre la rougeole

MC Tunis[1], MI Salvadori[2], V Dubey[3], O Baclic[1] au nom du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)*

Résumé

Contexte : Les produits à base d'immunoglobuline (Ig) humaine sont actuellement recommandés pour la prophylaxie post-exposition (PPE) contre la rougeole dans certains groupes susceptibles. Cependant, le succès des programmes de vaccination contre la rougeole en Amérique du Nord a entraîné une faible circulation du virus de la rougeole et la plupart des donneurs de sang n'ont maintenant qu'une immunité vaccinale. Concurremment, les concentrations d'anticorps anti-rougeole des produits à base d'Ig humaine ont démontré une tendance de diminution progressive. De plus, les doses et les voies d'administration auparavant recommandées n'offrent peut-être plus une protection optimale.

Objectifs : Effectuer une recension des écrits et mettre à jour les dernières recommandations sur la prophylaxie post-exposition contre la rougeole, y compris la posologie et les voies d'administration pour l'Ig rougeoleuse en PPE, chez les nourrissons susceptibles et les personnes immunodéprimées ou enceintes, afin de prévenir la forme grave de la maladie.

Démarche : Le groupe de travail sur la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle (RROV) du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a revu les écrits clés, les pratiques internationales et les renseignements sur les produits à base d'Ig actuels en ce qui concerne la dose optimale et les voies d'administration des produits à base d'Ig à utiliser dans le cadre de la PPE contre la rougeole. Le groupe a ensuite proposé des changements aux recommandations sur la PPE fondés sur des données probantes, qui ont été évalués et approuvés par le CCNI.

Résultats : Le CCNI continue de recommander l'administration du vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO) dans les 72 heures qui suivent l'exposition à la rougeole pour les personnes susceptibles et immunocompétentes qui sont âgées de six mois et plus ne présentant aucune contre-indication au vaccin. Pour les nourrissons susceptibles de moins de six mois, lorsque le volume d'injection n'est pas une préoccupation importante, le CCNI recommande l'administration d'immunoglobuline par voie intramusculaire (Ig IM) à une concentration de 0,5 mL/kg, jusqu'à une dose maximale de 15 mL administrée par plusieurs sites d'injection. Les nourrissons susceptibles de six à 12 mois dont l'infection est décelée après 72 heures et dans les six jours suivant l'exposition à la rougeole devraient recevoir des Ig IM (à raison de 0,5 mL/kg) si le volume d'injection n'est pas une préoccupation importante. Également si le volume d'injection n'est pas une préoccupation importante, les personnes susceptibles qui sont enceintes ou immunodéprimées peuvent recevoir des Ig IM à raison de 0,5 mL/kg, tout en tenant compte que les personnes de 30 kg ou plus ne recevront pas les concentrations d'anticorps contre la rougeole qui sont jugées nécessaires pour offrir une protection complète. Alternativement, lorsque le volume d'injection n'est pas une préoccupation importante ou chez les personnes de 30 kg ou plus, l'immunoglobuline peut être administrée par voie intraveineuse (Ig IV) à une dose de 400 mg/kg.

Le CCNI ne recommande pas la PPE par Ig contre la rougeole chez les personnes susceptibles immunocompétentes de plus de 12 mois en raison du faible risque de complications liées à la maladie et de les défis cliniques liés à l'administration pour la prise en charge des cas et des contacts.

Conclusion : Le CCNI a mis à jour les recommandations en matière de PPE contre la rougeole en tenant compte des données probantes actuelles et des pratiques exemplaires pour prévenir la forme grave de la maladie au Canada. Ces recommandations, conformes à celles établies dans d'autres pays, tiennent compte de l'utilisation non approuvée des Ig IV dans certains cas.

Affiliations

[1] Agence de la santé publique du Canada, Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Ottawa (Ontario)

[2] Présidente du groupe de travail sur la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle, CCNI, London (Ontario)

[3] Vice-présidente du groupe de travail sur la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle, CCNI, Toronto (Ontario)

***Correspondance :** phac.naci-ccni.aspc@canada.ca

Citation proposée : Tunis MC, Salvadori MI, Dubey V, Baclic O au nom du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Nouvelles recommandations du CCNI en matière de prophylaxie post-exposition contre la rougeole. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2018;44(9):256-61. https://doi.org/10.14745/ccdr.v44i9a07f

Mots-clés : éclosion de rougeole, vaccin contre la rougeole, prophylaxie post-exposition, recommandations du CCNI, immunoglobulines intraveineuses, immunoglobulines intramusculaires, Canada

Introduction

Bien que le Canada ait maintenu son statut d'élimination de la rougeole depuis 1998, des cas de rougeole surviennent encore de temps à autre, en général chez des personnes susceptibles. Des cas de rougeole récemment signalés au Canada et la baisse de concentration des produits à base d'immunoglobuline (Ig) au fil du temps ont incité le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) à revoir ses recommandations en matière de prophylaxie post-exposition (PPE) contre la rougeole.

Le CCNI avait déjà recommandé des produits à base d'immunoglobulines par voie intramusculaire (Ig IM) en vue de la PPE contre la rougeole chez les personnes susceptibles qui sont enceintes ou immunodéprimées, les enfants de moins de six mois et les personnes susceptibles immunocompétentes de six mois ou plus qui sont examinées par un professionnel de la santé plus de 72 heures, mais moins de six jours, après une exposition à la rougeole (1). Les personnes susceptibles sont celles qui ne répondent pas aux critères d'immunité contre la rougeole définis dans le Guide canadien d'immunisation et les Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des éclosions de rougeole au Canada (1).

Au cours des 50 dernières années, la réussite des programmes de vaccination contre la rougeole en Amérique du Nord a entraîné une faible circulation du virus de la rougeole et l'absence d'infections naturelles. Concurremment, les concentrations d'anticorps anti-rougeole des produits à base d'Ig humaines ont diminué progressivement et ne sont plus jugées offrir une protection optimale si utilisées aux doses et par les voies d'administration auparavant recommandées (2).

Bien que la concentration exacte d'anticorps anti-rougeole offrant une protection reste incertaine, un titrage de plus de 120 milli-unités internationales par millilitre (mUI/mL) de sérum est généralement perçu offrir une protection et a été associé à une protection chez des jeunes adultes en bonne santé (3). L'utilisation des produits à base d'Ig humaine dans le cadre d'une PPE contre la rougeole est autorisée au Canada en conformité avec normes de référence du Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) émises par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis en 2006 (4,5). À la lumière de ces renseignements sur les produits, le CCNI a revu les sources de données probantes clés pour réviser les recommandations en matière de posologie et de voies d'administration de la PPE contre la rougeole.

Cette mise à jour vise à réviser les recommandations relatives à la PPE contre la rougeole en réponse à de récents cas de rougeole au Canada et à la baisse d'efficacité des produits à base d'Ig au fil du temps. Le CCNI n'a pas émis de déclaration complète à ce sujet. Cependant, les changements sont indiqués dans le Guide canadien d'immunisation (6), et le CCNI fera une révision complète de la PPE contre la rougeole dans le cadre d'une prochaine déclaration.

Méthodologie

Le groupe de travail sur la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle (RROV) du CCNI a revu les écrits clés, les pratiques internationales et les données probantes des fabricants relatives à la posologie optimale et aux voies d'administration des Ig dans le cadre de la PPE contre la rougeole. Les écrits clés ont été cernés en passant en revue les recommandations et pratiques internationales, y compris des Groupes Techniques Consultatifs nationaux pour la Vaccination des États-Unis (Advisory Committee on Immunization Practices), du Royaume-Uni (Joint Committee on Vaccination and Immunization), de l'Allemagne (Comité permanent de la vaccination), de l'Australie (Australian Technical Advisory Group on Immunisation), de la France (Comité technique des vaccinations), de la Nouvelle-Zélande et de l'Irlande. Une fois les études clés déterminées, des recherches ont été faites dans les références pour trouver d'autres études pertinentes. En tout, six études de référence pertinentes ont été cernées (3,4,7-9). De plus, le fabricant de l'Ig IM, Grifols, a présenté au groupe de travail RROV des données sur les concentrations d'anticorps anti-rougeole des produits au fil des ans, ainsi que des données probantes sur les concentrations de ces anticorps chez les personnes recevant les produits à base d'Ig, à diverses doses et par diverses voies d'administration.

Résultats

Après avoir revu les pratiques internationales, les renseignements sur les produits à base d'Ig actuels et les écrits clés, le groupe de travail RROV a évalué l'efficacité, la posologie appropriée et les voies d'administration optimales des produits à base d'Ig pour protéger les populations vulnérables et susceptibles contre la rougeole. Les résultats sur les voies d'administration (intramusculaire ou intraveineuse) sont présentés ci-dessous.

Pour interpréter les études clé sur l'efficacité, chacune a été évaluée pour déterminer la concentration d'anticorps anti-rougeole dans les produits à base d'Ig actuels, selon une norme de référence commune. Actuellement, la concentration minimale d'anticorps anti-rougeole requise dans les préparations de produits à base d'Ig est de 0,60 fois la norme de référence nº 176 du CBER (42 UI/mL) (4), ce qui équivaut à 25 UI/mL. Les données que Grifols, le fabricant de l'Ig IM GammaSTAN[MD] (10) et de l'Ig IV Gamunex[MD] (11), a présentées au groupe de travail RROV du CCNI semblent indiquer que les concentrations d'anticorps anti-rougeole diminuent au fil des ans, mais restent bien au-dessus du seuil minimal réglementaire. Les dernières mesures (prises entre 2015 et 2016) étaient dans les marges de 0,79 fois la norme de référence du CBER, ce qui équivaut à 33 UI/mL. Bien que les fabricants d'Ig IV n'ont pas tous présenté des données, toutes les préparations d'Ig offertes au Canada contiennent du plasma recueilli de donneurs américains, sauf IGIVnex[MD], qui contient du plasma de donneurs canadiens. Par conséquent, il est raisonnable de supposer que les tendances relatives aux concentrations d'anticorps se présentent dans tous les produits.

Il n'y a aucune façon simple ou fiable de prédire les titrages sériques d'anticorps anti-rougeole selon la dose de PPE

administrée. Des estimations et des modèles mathématiques ont été utilisés, y compris ceux définis par Audet et ses collaborateurs en 2006, pour établir la norme de référence du CBER relative à un seuil de 120 mUI/mL (4). Des études sur l'efficacité réelle des Ig IM dans le cadre de la PPE contre la rougeole sont plus utiles, mais il existe très peu d'études pertinentes sur leur efficacité (7-9).

Immunoglobuline intramusculaire

Les données probantes accessibles et les renseignements sur les produits à base d'Ig IM ont été revus, ces produits ayant déjà été recommandés par le CCNI dans le cadre de la PPE contre la rougeole à une dose de 0,25 mL/kg chez les femmes enceintes et les nourrissons susceptibles ou de 0,5 mL/kg chez les personnes immunodéprimées ou les autres personnes susceptibles ayant été en contact avec le virus et ayant été évalués de 72 heures à six jours après l'exposition. GammaSTAN (10), la seule préparation d'Ig IM offerte au Canada, est indiquée dans le cadre d'une PPE contre la rougeole. Lorsque les études sur l'efficacité ont été évaluées d'après les concentrations relatives d'anticorps anti-rougeole dans les produits à base d'Ig actuels, il était évident que les doses d'Ig IM surpassant la norme de référence du CBER en raison de concentrations actuelles de protéines de 0,442 mL/kg, de 0,393 mL/kg ou de 0,335 mL/kg seraient efficaces à 100 %, à 100 % et à 83 %, respectivement, contre la rougeole jusqu'à deux semaines après l'injection (9). Selon les estimations, les produits actuels seraient efficaces à 69 % contre la rougeole jusqu'à deux semaines après l'injection lorsqu'ils sont administrés à une dose équivalente à 0,297 mL/kg (7). Ils ne seraient toutefois efficaces qu'à 42,9 % lorsqu'ils sont administrés à une dose équivalente à 0,157 mL/kg (9). D'après une étude de Sheppeard et ses collaborateurs, les produits actuels équivalents seraient efficaces à 75,8 % à une dose de 0,19 mL/kg (8). Cependant, l'efficacité pourrait être grandement surestimée dans le cadre de cette étude, en raison de la définition assez vague de l'exposition à la rougeole. Il faut aussi souligner que l'échantillon était assez petit dans toutes ces études, variant entre 1 et 55 sujets ayant reçu des doses variables d'Ig IM.

Bien que les données probantes soient limitées, on suppose que la dose d'Ig IM auparavant recommandée de 0,25 mL/kg chez les femmes enceintes et les nourrissons susceptibles ne permet pas de protéger complètement contre la rougeole, même si ces produits surpassent présentement la norme de référence actuelle du CBER. Compte tenu des données sur l'efficacité accessibles et des tendances émergentes de baisse des concentrations d'anticorps anti-rougeole dans les produits nord-américains, le groupe de travail RROV a déterminé qu'une dose d'Ig IM de 0,5 mL/kg offrirait une protection immédiate selon les concentrations d'anticorps anti-rougeole des produits actuels et permettrait de pallier la baisse d'efficacité des produits à base d'Ig à l'avenir. Les Ig IM doivent être administrées à un volume maximal de 15 mL. Par conséquent, les personnes pesant 30 kg ou plus ne recevront pas une dose optimale d'Ig IM à 0,5 mL/kg. Les plus gros volumes (supérieurs à 2 mL chez les enfants ou à 3 à 5 mL chez les adultes) doivent être divisés et injectés à au moins deux sites (12). Les personnes recevant 15 mL d'Ig IM devront donc recevoir de nombreuses injections. Dans les cas où l'administration d'injections multiples n'est pas acceptable, l'Ig IV pourrait être préférable.

Immunoglobuline intraveineuse

Bien que les préparations d'Ig IV ne soient pas indiquées pour la PPE contre la rougeole au Canada, le groupe de travail RROV a étudié l'utilisation de l'Ig IV à titre de stratégie alternative considérant les pratiques internationales et l'absence de stratégies alternatives pour la prophylaxie. L'Ig IV Gamunex est en fait indiquée pour la PPE contre la rougeole par la FDA aux États-Unis. De plus, les préparations d'Ig IV sont utilisées couramment dans plusieurs pays pour la PPE contre la rougeole chez les populations immunodéficientes ou immunodéprimées, ou encore dans les circonstances où une dose importante serait nécessaire, notamment aux États-Unis (13), au Royaume-Uni (14), en Nouvelle-Zélande (15), en Irlande (16) et en France (17). Bien que l'Ig IV ne soit pas indiquée pour la PPE contre la rougeole au Canada, le CCNI a déterminé que son utilisation constitue une stratégie importante de prévention contre la rougeole après l'exposition à cette maladie chez les groupes susceptibles et vulnérables, en particulier chez les personnes qui pèsent plus de 30 kg. L'administration par voie sous-cutanée est rarement employée, et après discussion, le CCNI a identifié des barrières logistiques considérables relatives à l'administration par voie sous-cutanée, y compris la nécessité d'une pompe à perfusion et d'une formation avancée.

Dans le cadre de l'administration d'Ig IV, 400 mg/kg représente la dose standard et conforme à l'échelle indiquée pour le traitement de remplacement des Ig chez les patients présentant une immunodéficience primaire selon les monographies canadiennes de Gammagard[MD] (18,19), Gamunex (11), IGIVnex[MD] (20), Privigen[MD] (21) et Panzyga[MD] (22), qui constituent les produits d'Ig IV actuellement offerts au Canada par l'intermédiaire de la Société canadienne du sang (SCS). Même si aucun volume maximal pour la perfusion n'est énoncé dans les monographies, les réactions peuvent être évitées dans bien des cas en réduisant le débit de la perfusion (23). Les débits maximaux pour la perfusion ont été résumés par la SCS (24).

Des données non publiées au dossier de Grifols indiquent que les taux sériques d'anticorps contre la rougeole, chez dix enfants âgés de 2 à 16 ans présentant une immunodéficience primaire auxquels l'Ig IV Gamunex a été administrée à des doses allant de 300 à 600 mg/ml, étaient tous plus de quatre fois supérieurs au degré de protection contre la rougeole conféré par une dose de 120 mUI/ml. On considère donc que les personnes qui reçoivent déjà une dose de remplacement d'Ig IV de 400 mg/kg de poids corporel ou plus sont protégées contre la rougeole et qu'elles n'ont pas besoin d'Ig si la dernière dose d'Ig IV a été administrée dans les trois semaines précédant l'exposition à la rougeole.

L'administration de l'Ig IV doit être effectuée à l'hôpital par un personnel adéquatement formé, et un suivi actif du patient pendant plusieurs heures de perfusion est nécessaire (23). Dans les milieux éloignés, l'administration de l'Ig IV peut nécessiter une évacuation par voie aérienne vers un grand centre médical. Bien qu'il existe des barrières à la mise en œuvre de l'administration par voie intraveineuse, cette dernière pourrait être préférable, dans certains cas, par exemple comme solution de rechange à l'administration de multiples injections intramusculaires ou pour s'assurer qu'une dose optimale de protection soit offerte aux personnes vulnérables susceptibles requérant plus de 15 ml d'Ig IM.

La SCS est la fournisseuse de produits sanguins d'Ig IM et d'Ig IV au Canada. On recommande aux prestataires de soins de revoir les monographies correspondantes ainsi que les lignes directrices de la SCS (23,24) avant d'administrer des produits d'Ig IV afin d'obtenir de l'information sur les pratiques en matière d'administration, les événements indésirables et l'administration répétée. L'innocuité de ces produits est vérifiée et évaluée par Santé Canada, la SCS (25) et le Programme de contributions pour la sûreté du sang de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), qui comprend le Système de surveillance des incidents transfusionnels (26). Davantage d'information à propos de l'administration d'agents d'immunisation passive se trouve dans le Guide canadien d'immunisation.

Recommandations

Le CCNI continue de recommander l'administration du vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO), dans les 72 heures qui suivent l'exposition à la rougeole, pour les personnes susceptibles immunocompétentes de six mois et plus qui ne présentent aucune contre-indication au vaccin. Lorsque le volume d'injection n'est pas une préoccupation importante, le CCNI recommande d'administrer des Ig IM à une concentration de 0,5 ml/kg, jusqu'à une dose maximale de 15 ml administrée par de nombreux sites d'injection, pour les nourrissons susceptibles de moins de six mois. Les nourrissons susceptibles de 6 à 12 mois dont l'infection est décelée après 72 heures et dans les six jours suivant l'exposition à la rougeole devraient recevoir des Ig IM (à raison de 0,5 ml/kg) si le volume d'injection n'est pas une préoccupation importante. Les personnes susceptibles qui sont enceintes ou immunodéprimées peuvent recevoir des Ig IM à raison de 0,5 mL/kg, si le volume d'injection n'est pas une préoccupation importante. Cependant, les personnes de 30 kg ou plus ne recevront pas les concentrations d'anticorps contre la rougeole qui sont jugées nécessaire à une protection complète. Alternativement, lorsque le volume d'injection est une préoccupation importante ou chez les personnes qui pèsent 30 kg ou plus, des Ig IV peuvent être administrées à une dose de 400 mg/kg.

Le CCNI ne recommande pas la PPE par Ig contre la rougeole chez les personnes susceptibles immunocompétentes de plus de 12 mois en raison du faible risque de complications liées à la maladie et des défis associés à l'administration pour la prise en charge des cas et des contacts. Le **tableau 1** contient un résumé à jour des stratégies recommandées en matière de PPE contre la rougeole.

Discussion et conclusion

Le CCNI a mis à jour les recommandations en matière de PPE contre la rougeole en tenant compte des données probantes actuelles et des pratiques exemplaires pour prévenir la forme grave de la maladie. Le CCNI continue de recommander d'envisager la PPE pour des groupes particuliers susceptibles ou vulnérables dans les six jours après l'exposition à la rougeole. Il n'est dorénavant plus recommandé d'administrer des Ig aux personnes susceptibles qui ne sont pas des nourrissons, enceintes ou immunodéprimées après l'exposition à la rougeole. Bien que les produits d'Ig IV ne soient pas indiqués pour la PPE contre la rougeole au Canada, le CCNI recommande désormais leur utilisation comme solution de remplacement à l'administration de l'Ig IM, puisqu'il n'existe pas de stratégies de prophylaxie adéquates comparables dans certaines situations.

Le CCNI donne à l'Agence des conseils continus et en temps opportun au sujet de l'immunisation selon les perspectives de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence confirme que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent

Tableau 1 : Résumé des nouvelles recommandations en matière de prophylaxie post-exposition contre la rougeole pour les personnes susceptibles

Population	Temps écoulé depuis l'exposition à la rougeole[a]	
	≤ 72 heures	73 heurs – six jours
Nourrissons susceptibles âgés de 0 à 6 mois[b]	Ig IM (0,5 ml/kg)[c]	
Nourrissons immunocompétents susceptibles âgés de 6 à 12 mois	Vaccin RRO[d]	Ig IM (0,5 ml/kg)[b,e]
Personnes immunocompétentes susceptibles âgées de 12 mois et plus	Séries de vaccins RRO[e]	
Personnes enceintes susceptibles[f]	Ig IV (400 mg/kg) ou Ig IM (0,5 ml/kg), protection limitée[g]	
Personnes immunodéprimées âgées de 6 mois et plus	Ig IV (400 mg/kg) ou Ig IM (0,5 ml/kg), protection limitée si le poids est de 30 kg ou plus[g]	
Personnes présentant une immunité confirmée contre la rougeole	Non applicable	

Abréviations : Ig IM, immunoglobuline intramusculaire; Ig IV, immunoglobuline intraveineuse; RRO, rougeole-rubéole-oreillons; ≤, inférieur ou égal à

[a] L'Ig devrait être offerte uniquement dans les six jours qui suivent l'exposition à la rougeole. On considère que les personnes qui reçoivent déjà une dose de remplacement d'Ig IV (400 mg/kg de poids corporel ou plus) sont protégées contre la rougeole et qu'elles n'ont pas besoin d'Ig si la dernière dose d'Ig IV a été administrée dans les trois semaines avant l'exposition au virus de la rougeole

[b] Il est toujours nécessaire d'administrer deux doses de vaccin contre la rougeole après le premier anniversaire afin d'obtenir une protection à long terme

[c] Si le volume de l'injection constitue une préoccupation importante, l'Ig IV peut être administrée à une concentration de 400 mg/kg

[d] Il est nécessaire d'administrer deux doses supplémentaires de vaccin ROR après l'âge de 12 mois afin d'obtenir une protection à long terme

[e] Le vaccin RRO n'offrira pas de PPE après 72 heures d'exposition. Cependant, une série de deux vaccins devrait être entamée et terminée sans délai afin d'assurer une protection à long terme

[f] On devrait offrir deux doses du vaccin ROR après l'accouchement afin d'assurer une protection à long terme

[g] Chez les personnes qui pèsent 30 kg et plus, l'administration d'Ig IM n'assurera pas de protection complète, mais pourrait offrir une protection partielle

différer du contenu des monographies de produit rédigées par les fabricants de vaccins au Canada. Les fabricants ont fait homologuer les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité potentielle lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit uniquement.

Déclaration des auteurs

M. C. T. – Rédaction – Rédaction de l'ébauche initiale – Révision et édition
M. I. S. – Rédaction – Rédaction de l'ébauche initiale – Révision et édition
V. D. – Rédaction – Rédaction de l'ébauche initiale – Révision et édition
O. B. – Rédaction – Rédaction de l'ébauche initiale – Révision et édition

Le présent résumé a été préparé par les auteurs et approuvé par le CCNI.

Conflit d'intérêts

Aucun. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'ASPC régissant les conflits d'intérêts, et doivent notamment déclarer les conflits d'intérêts possibles annuellement.

Remerciements

Membres du groupe de travail sur les vaccins RROV : M. Salvadori (présidente du groupe de travail), V. Dubey (vice-présidente du groupe de travail), O. Baclic, J. Brophy, S. Desai, G. De Serres, J. Gallivan, I. Gemmill, R. Harrison, A. Pham Huy, M. Naus, M. Saboui, N. Sicard et M. Tunis

Membres du CCNI : C. Quach (présidente), W. Vaudry (vice-présidente), N. Dayneka, S. Deeks, P. DeWals, V. Dubey, R. Harrison, M. Lavoie, M. Salvadori, B. Sander, C. Rotstein, N. Sicard et R. Warrington

Représentants de liaison : J. Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), E. Castillo (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), A. Cohn (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis), T. Cole (Comité canadien sur l'immunisation), J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), C. Mah (Association canadienne de santé publique), D. Moore (Société canadienne de pédiatrie) et A. Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada)

Représentants d'office : K. Barnes (ministère de la Défense nationale et les Forces armées canadiennes), G. Charos (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], Agence de la santé publique du Canada [ASPC]), J. Gallivan (Direction des produits de santé commercialisés [DPSC], Santé Canada [SC]), J. Pennock (CIMRI, PHAC), R. Pless (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques [DPBTG], SC), et T. Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits [DGSPNI], SC)

Le CCNI souhaite remercier A. House, S. Duchesne-Belanger, J. Chor, K. Young et la Société canadienne du sang pour leur contribution.

Financement

Les travaux du CCNI sont financés par l'Agence de la santé publique du Canada.

Références

1. Groupe de travail pour l'élimination de la rougeole et de la rubéole. Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des éclosions de rougeole au Canada. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2013;39(ACS-3):1-58. https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/publicat/ccdr-rmtc/13vol39/acs-dcc-3/assets/pdf/meas-roug-fra.pdf https://doi.org/10.14745/ccdr.v39i00a03
2. United States Food and Drug Administration, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Immune Globulin Potency in the 21st Century. Rockville (MD): USFDA; 2017 288 p. www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/NewsEvents/WorkshopsMeetingsConferences/UCM605362.pdf
3. Chen RT, Markowitz LE, Albrecht P, Stewart JA, Mofenson LM, Orenstein WA. Measles antibody: Reevaluation of protective titers. J Infect Dis. 1990;162(5):1036-42. https://doi.org/10.1093/infdis/162.5.1036. PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2230231)
4. Audet S, Virata-Theimer ML, Beeler JA, Scott DE, Frazier DJ, Mikolajczyk MG, Eller N, Chen FM, Yu MY. Measles-virus-neutralizing antibodies in intravenous immunoglobulins. J Infect Dis. 2006;194(6):781-9. https://doi.org/10.1086/506363. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=16941344&dopt=Abstract)
5. United States Food and Drug Administration. About the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Silver Spring (MD): USFDA; 2017 Mars 20, 2017. www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cber/
6. Agence de la santé publique du Canada. Vaccin contre la rougeole: Guide canadien d'immunisation: Partie 4 - Vaccins actifs Ottawa (ON): ASPC; 2015. https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-12-measles-vaccine.html
7. Bigham M, Murti M, Fung C, Hemming F, Loadman S, Stam R, Van Buynder P, Lem M. Estimated protective effectiveness of intramuscular immune serum globulin post-exposure prophylaxis during a measles outbreak in British Columbia, Canada, 2014. Vaccine. 2017;35(20):2723-7. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.069. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=28392140&dopt=Abstract)
8. Sheppeard V, Forssman B, Ferson MJ, Moreira C, Campbell-Lloyd S, Dwyer DE, McAnulty JM. The effectiveness of prophylaxis for measles contacts in NSW. N S W Public Health Bull. 2009;20(5-6):81-5. https://doi.org/10.1071/NB08014. PubMed (https://www.ncbi.nlm.

nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=19552854&dopt=Abstract)

9. Endo A, Izumi H, Miyashita M, Taniguchi K, Okubo O, Harada K. Current efficacy of postexposure prophylaxis against measles with immunoglobulin. J Pediatr. 2001;138(6):926-8. https://doi.org/10.1067/mpd.2001.113710. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11391343&dopt=Abstract)
10. Grifols Therapeutics Inc. Monographie du produit: GamaSTAN® S/D: Immunoglobuline (Humaine), Solution injectable, 15 à18% de protéine. 2018. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00043801.PDF
11. Grifols Therapeutics Inc. Monographie du produit: GAMUNEX®: Immunoglobuline Intraveineuse (Humaine) à 10%. 2016. www.grifols.ca/documents/17006/298613/gamunex-ca-en.pdf/775d8f37-4376-4291-bb18-18ead549ac40
12. Agence de la santé publique du Canada. Guide canadien d'immunisation : Partie 1 : Information clé sur l'immunisation. Ottawa (ON): ASPC; 3 novembre 2017. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-1-information-cle-immunisation/page-8-methodes-administration-vaccins.html
13. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR): Recommendations and Reports. 2013 Jun 14;62(RR)4):1-34. https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6204a1.htm. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=23760231&dopt=Abstract)
14. Public Health England. Immunization Against Infectious Disease: The Green Book. Chapter 21: Measles. London (Royaume Uni):PHE; 1er Juillet 2013. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147968/Green-Book-Chapter-21-v2_0.pdf
15. New Zealand Blood Service Clinical Compendium. Post Exposure Prophylaxis for Measles. Auckland (Nouvelle Zélande): NZBlood; 2012. www.nzblood.co.nz/assets/Transfusion-Medicine/PDFs/POST-EXPOSURE-PROPHYLAXIS-FOR-MEASLES-111G001.pdf
16. Irish Health Protection Surveillance Centre. FAQs: Preventing measles in non-immune contacts with human normal immunoglobulin (HNIG). Dublin (Irlande): HPSC; 2012. www.hpsc.ie/a-z/vaccinepreventable/measles/guidance/File,4174,en.pdf
17. Haut Conseil de la santé publique. Délai entre l'administration d'immunoglobulines après contact avec un cas de rougeole et le vaccin ROR. Paris (France): Haut Conseil de la santé publique; 2012 www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=267
18. Shire Pharma Canada ULC. Monographie du produit: GAMMAGARD LIQUID, Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse (IgIV) à 10%. 2018. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00045116.PDF
19. Shire Pharma Canada ULC. Product monograph: GAMMAGARD S/D, 5 g/vial & 10 g/vial. 2018. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046330.PDF
20. Grifols Therapeutics Inc. Monographie du produit: IGIVnex®. Immunoglobuline humaine intraveineuse à 10%. 2017. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00040088.PDF
21. CSL Behring Canada Inc. Monographie du produit: Privigen®. Immunoglobuline intraveineuse (Humaine), Solution pour perfusion à 10%. 2018. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00042855.PDF
22. Octapharma. Monographie du produit: PANZYGA®. Préparation d'immunoglobulines (humaines) pour perfusion intraveineuse : Solution pour perfusion, 100 mg/mL. 2017. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00041520.PDF
23. Société canadienne du sang. Guide de la pratique transfusionnelle. Chapiter 4: Les immunoglobines. Ottawa (ON): SCS; 2016. https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/clinical-guide/immune-globulin-products
24. Canadian Blood Services. Intravenous Immune Globulins. Ottawa (ON): CBS; 20 mars 2018. https://blood.ca/sites/default/files/Intravenous_Immune_Globulins_Table.pdf
25. Canadian Blood Services. Réactions indésirables chez les patients. Ottawa (ON): SCS 2018. https://blood.ca/en/hospitals/adverse-patient-reactions
26. Agence de la santé publique du Canada. Programme de contributions pour la sûreté du sang. Ottawa (ON): ASPC; 2013. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/surveillance/programme-contributions-surete-sang.html

RMTC

RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

Agence de la santé publique du Canada
130, chemin Colonnade
Indice de l'adresse 6503B
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
phac.ccdr-rmtc.aspc@canada.ca

Promouvoir et protéger la santé des Canadiens au moyen du leadership, de partenariats, de l'innovation et de la prise de mesures dans le domaine de la santé publique.

Agence de la santé publique du Canada

Publication autorisée par la ministre de la Santé.

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2018

On peut aussi consulter cette publication en ligne :
https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-rmtc/numero-mensuel/2018-44.html

Also available in English under the title:
Canada Communicable Disease Report